

# Morfologia dell'elettrocardiogramma in lavoratori turnisti

M. MELONI, A. DEL RIO, D. SETZU, P. COCCO

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari

## KEY WORDS

QTc interval; shift work; electrocardiogram

## SUMMARY

«**Electrocardiogram changes in shift workers**». **Background:** Besides a significant deterioration in their family and personal life, shift workers also suffer health problems ranging from chronic fatigue to gastro-intestinal disorders, changes in sleep rhythm and cardiovascular disease, including arrhythmia and ischaemic heart disease. **Objectives:** The aim of the study was to assess the prevalence of electrocardiographic changes, such as conduction disorders, alterations in the repolarization phase and frequency-adjusted QT interval (QTc) in relation to shift work. **Methods:** We conducted a cross sectional survey of 125 male subjects, 60 of whom worked fixed hours, and 65 were shift workers on two different schedules: 32 were on duty for 24 hours followed by 96 hours rest, and 33 worked 8-hour shifts (3x8). During periodical health assessment we examined their electrocardiograms (ECG), classified the morphology and measured the QTc interval. **Results:** The QTc interval did not differ by type of work shift or by the presence of morphological changes in the ECG, including concurrent conduction disorders, or alterations in the repolarization phase. However, unlike day workers and 24-h shift workers, the QTc interval tended to increase with age among 8-h shift workers ( $r=0.338$ ;  $p=0.05$ ). Also, risk of conduction disorders was moderately, but not significantly, elevated among 8-h shift workers compared with subjects working fixed hours (OR=1.9; I.F. 95% 0.6, 5.7). **Conclusions:** Our study did not reveal significant changes in the ECG morphology in relation to the type of work shift.

## RIASSUNTO

Tra le varie conseguenze del lavoro a turni sono state ripetutamente segnalate patologie cardiovascolari ed in particolare l'aumento di frequenza di aritmie e di cardiopatie ischemiche. In questo lavoro sono stati confrontati gli aspetti morfologici dell'elettrocardiogramma di 125 soggetti, raggruppati in relazione al tipo di turnazione nel rispettivo posto di lavoro: 60 lavoratori impiegati in turni giornalieri fissi e 65 lavoratori turnisti, di cui 32 impegnati in turni di guardia di 24 ore, seguiti da 96 ore di riposo (4 giorni), e 33 impegnati in turni di 8 ore a ciclo continuo (3 x 8). I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative di intervallo QT corretto (QTc) in relazione al tipo di turnazione o alla presenza di turbe elettrocardiografiche della conduzione e/o di alterazioni della fase di ripolarizzazione. Tuttavia, i turnisti adibiti a turni di 8 ore a ciclo continuo hanno mostrato una tendenza all'allungamento dell'intervallo QTc in relazione all'età ( $r=0,338$ ;  $p=0,05$ ) ed un aumento non significativo del rischio di turbe della conduzione in riferimento ai lavoratori giornalieri (OR=1,9; I.F. 95% 0,6-5,7). In conclusione, il nostro studio non fornisce elementi che evidenzino una positiva correlazione tra lavoro a turni ed alterazioni della morfologia dell'elettrocardiogramma.

Pervenuto il 16.7.2009 - Accettato il 8.2.2010

Corrispondenza: Michele Meloni, Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione Medicina del Lavoro, Università di Cagliari, Asse didattico, Policlinico Universitario, S.S. 554, Km 4,500 - 09042 Monserrato (Cagliari) - E-mail: melonim@medicina.unica.it

## INTRODUZIONE

Il lavoro a turni e notturno scaturisce dall'esigenza, sempre più pressante nelle società sviluppate, di garantire i servizi essenziali in modo continuo e dall'introduzione nei processi produttivi di tecnologie sempre più avanzate, costose e complesse, che non possono essere interrotte. L'orario operativo aziendale tende pertanto ad estendersi oltre le consuete 8 ore diurne, fino a coprire l'intero arco delle 24 ore, mediante l'avvicendamento di diversi gruppi di lavoratori (4). In Italia, quasi tre milioni di lavoratori, poco meno di un quinto del totale degli occupati, sono coinvolti nel lavoro a turni, soprattutto nel settore della trasformazione industriale (20,2%) ed in quello dei servizi (20,2%). Il lavoro notturno riguarda il 12,4% del totale degli occupati, perlopiù di genere maschile, età compresa tra i 35 e i 44 anni, livello di istruzione medio-basso e principalmente nel settore dei servizi (69,5%) e dell'industria (21,7%) (9).

La conseguente alterazione dei bioritmi ciclici, tipici degli organismi biologici, rappresenta per la maggior parte degli addetti al lavoro a turni un fattore di disagio e di stress, tale da ingenerare diversi gradi di intolleranza e di effetti sulla salute, che possono divenire manifesti in tempi e con intensità diverse. Patologie quali la fatica cronica, disturbi gastro-intestinali, alterazioni gravi del sonno, fino al manifestarsi di patologie cardiovascolari, quali ipertensione, disturbi del ritmo e della malattia cardiaca ischemica, sono state descritte in turnisti ed ex turnisti, in rapporto all'età ed all'anzianità nel lavoro a turni (1-5, 8, 18). Sebbene la sua predittività nei confronti del rischio di sviluppare una tachicardia ventricolare appaia incerta (12), l'allungamento dell'intervallo QT è stato proposto quale marcatore della tendenza a manifestare una tachicardia ventricolare polimorfa, nota come *Torsades de pointes*, caratterizzata da oscillazione del complesso QRS intorno alla linea isoelettrica, ed associata con il verificarsi di episodi sincopali, con possibile evoluzione verso la fibrillazione ventricolare e la morte improvvisa (6, 20, 24). La determinazione dell'intervallo QT potrebbe quindi fornire utili indicazioni ai fini della prevenzione degli effetti cardiovascolari associati al lavoro a turni (14-16).

L'allungamento dell'intervallo QT nel tracciato elettrocardiografico è una manifestazione di protratta ed inomogenea ripolarizzazione ventricolare, che è definita sindrome del QT lungo (LQTS, Long QT Syndrome) (7, 19). Tale sindrome può essere ereditaria o acquisita. Sono state infatti riportate una forte associazione con il locus genico Harvey RAS-1 nel braccio corto del cromosoma 11 (LQT1) ed altre associazioni con polimorfismi di geni localizzati nei cromosomi 3, 7 e 4 (10). Più frequentemente, tuttavia, tale sindrome è acquisita, ossia secondaria all'assunzione di farmaci che possono interferire con i flussi ionici attraverso i canali soprattutto del K<sup>+</sup>, caratterizzati da un forte polimorfismo genetico, e costituisce, inoltre, una condizione di rischio per episodi di sincope e di morte improvvisa (13, 24). Anche nel post-infarto, un allungamento permanente dell'intervallo QT potrebbe rappresentare un possibile substrato elettrofisiologico prognostico per tachiaritmie ventricolari maligne responsabili di morti improvvise (20). L'intervallo QT è strettamente influenzato dalla frequenza cardiaca. Di conseguenza, per poter operare un confronto tra valori di tale intervallo misurati a differenti frequenze, si fa spesso riferimento all'intervallo QT "rate-corrected" (QTc, QT corretto) (24). Secondo una recente classificazione, sono da considerarsi normali per i maschi adulti valori di QTc inferiori a 430 msec (<450 nelle femmine adulte), borderline i valori compresi tra 430 e 450 msec (450-470 per le femmine adulte) e patologici quelli superiori a 450 msec, (>470 msec per le femmine adulte) (24). Lo studio della distribuzione dei valori di QTc in circa 42000 giovani Svizzeri all'atto del loro arruolamento nella leva militare obbligatoria nel 2004-2006, ha mostrato un valore medio di 394 msec (errore standard 22), con il 99% delle rilevazioni compreso tra 347 e 445 msec (11).

Allo scopo di valutare la loro prevalenza in relazione al lavoro a turni, sono stati rilevati gli aspetti morfologici dell'elettrocardiogramma in 125 soggetti, raggruppati in relazione al tipo di turnazione nel rispettivo posto di lavoro. Per ciascun soggetto, sono stati inoltre estratti i dati anagrafici ed antropometrici.

## MATERIALI E METODI

Il nostro studio ha riguardato 125 lavoratori di genere maschile. Di questi, 60 lavoratori erano impiegati in turni giornalieri fissi (dalle ore 8 alle ore 14, con due rientri pomeridiani settimanali dalle ore 15 alle ore 18), e 65 erano lavoratori turnisti, di cui 32 impegnati in turni di guardia di 24 ore, seguiti da 96 ore di riposo (4 giorni) in una base dell'Aeronautica Militare Italiana in Sardegna, e 33 dipendenti di una società di logistica e movimentazione merci, impegnati in turni di 8 ore a ciclo continuo (3x8). Per ogni soggetto sono stati presi in esame i seguenti parametri: età (anni), indice di massa corporea ( $BMI = \text{peso in Kg}/\text{altezza in metri al quadrato}$ ), frequenza cardiaca, intervallo QT corretto per la frequenza (msec), e morfologia dell'elettrocardiogramma. La registrazione elettrocardiografica è stata svolta con apparecchio P80 Power - ESAOTE (Firenze), durante la mattina del turno giornaliero o del giorno di riposo, dopo aver fatto distendere per alcuni minuti il paziente su lettino in posizione supina. Il QTc è stato calcolato secondo la formula di Bazett, ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ), ossia intervallo QT diviso la radice quadrata dell'intervallo R-R (24).

Per ogni variabile parametrica considerata ai fini di questo studio, sono state calcolate le misure di tendenza centrale (media e mediana) e di dispersione (deviazione standard e range interquartile). In conseguenza della sostanziale similarità tra le due misure di tendenza centrale, si è assunta una distribuzione pressoché normale delle variabili considerate. I confronti tra le medie di QTc tra i diversi gruppi considerati sono stati effettuati me-

dante *t* test per serie indipendenti ed attraverso l'analisi della varianza (ANOVA). La relazione tra intervallo QTc e, rispettivamente, età e BMI è stata valutata mediante studio della regressione semplice nei due gruppi combinati e separatamente. L'omogeneità delle rette di regressione è stata valutata mediante analisi della covarianza. L'associazione tra tipo di turnazione al lavoro e frequenza di segni elettrocardiografici di turbe della conduzione o di alterazioni della ripolarizzazione è stata valutata mediante test del  $\chi^2$ . Il rischio di alterazioni morfologiche dell'elettrocardiogramma associato ai due tipi di turnazione è stato calcolato in riferimento ai lavoratori giornalieri mediante regressione logistica, correggendo per l'effetto dell'età.

## RISULTATI

La tabella 1 mostra i valori medi dell'età, dell'indice di massa corporea, del valore del QTc e della frequenza cardiaca nei tre gruppi che costituiscono la popolazione dello studio. Il confronto ANOVA ha dimostrato che l'età media nel gruppo dei turnisti h8 era significativamente inferiore a quella degli altri due gruppi ( $F=3,28$ ;  $p=0,04$ ), mentre i tre gruppi sono risultati sostanzialmente sovrapponibili per BMI, valore medio di intervallo QTc e frequenza cardiaca. I risultati del confronto non sono variati dopo correzione per età dei valori medi dell'intervallo QTc (non riportato in tabella).

Nell'insieme della popolazione studiata, la frequenza cardiaca è risultata correlata con il BMI ( $r=0,263$ ;  $p=0,003$ ), ma non con l'età ( $r=-0,106$ ;  $p=0,24$ ), mentre l'intervallo QTc ha mostrato una

**Tabella 1** - Valore medio e deviazione standard delle variabili di interesse ai fini dello studio delle alterazioni elettrocardiografiche in relazione al lavoro a turni

*Table 1* - Average value and standard deviation of the variables of interest for the study of electrocardiographic changes in relation to shift work

Variabili	giornalieri (N=60)		turnisti h24 (N=32)		turnisti h8 (N=33)		ANOVA	
	media	ds	media	ds	media	ds	F	<i>p</i>
Età	39,2	5,59	38,8	5,59	35,6	8,75	3,28	0,04
BMI	25,1	2,94	25,5	2,35	24,4	3,51	1,13	0,33
Intervallo QTc	387,9	24,37	393,9	31,62	389,9	30,35	0,47	0,63
Frequenza cardiaca	68,8	10,70	71,6	11,77	68,4	12,21	0,68	0,51

debole correlazione con l'età ( $r=0,176$ ,  $p=0,05$ ), e nessuna correlazione con il BMI ( $r=0,142$ ,  $p=0,11$ ). Inoltre, l'analisi della regressione dell'intervallo QTc verso l'età ha mostrato una significativa tendenza all'aumento nei lavoratori turnisti h 8 (figura 1), contrariamente a quanto osservato nei turnisti h24 e nei lavoratori diurni, anche se l'analisi della covarianza non ha consentito di escludere un'evenienza del tutto casuale ( $F=0,93$ ;  $p=0,34$ ). Il risultato non si è modificato ripetendo il confronto dopo avere combinato insieme il gruppo dei lavoratori giornalieri con i turnisti h 24 ( $F=0,99$ ;  $p=0,32$ ).

L'analisi della morfologia degli elettrocardiogrammi ha permesso di evidenziare turbe della conduzione in 22 soggetti (tasso di prevalenza=0,18) e alterazioni della ripolarizzazione in 13 soggetti (0,10) sul totale dei 125 presi in esame (tabella 2). L'analisi della varianza non ha rivelato differenze significative dell'intervallo QTc in relazione alla morfologia dell'elettrocardiogramma ( $F=0,99$ ;  $p=0,37$ ), nonostante il suo apparente aumento nei soggetti con alterazioni della ripolarizzazione.

La tabella 3 mostra la distribuzione della morfologia degli elettrocardiogrammi in relazione

al tipo di turnazione. Né le alterazioni elettrocardiografiche nel complesso, né quelle della conduzione o della ripolarizzazione considerate separatamente, hanno mostrato significative differenze rapportabili al tipo di turnazione. Un aumento non significativo del rischio di turbe della conduzione è stato tuttavia osservato nei turnisti h 8 in riferimento ai lavoratori giornalieri (OR=1,9; I.F. 95% 0,6-5,7).

Valori di intervallo QTc, definibili come borderline secondo i criteri illustrati in precedenza, sono stati rilevati in 5/60 lavoratori diurni (0,08), 9/32 lavoratori turnisti h 24 (0,28) e 3/33 turnisti h8 (0,09). Valori definibili come patologici sono stati rilevati in un lavoratore diurno (0,02), due turnisti h 24 (0,06), ed un turnista h 8 (0,03). Le variazioni osservate nel tasso di prevalenza sono da considerarsi casuali in relazione alla scarsa numerosità della popolazione oggetto dello studio.

La figura 2 mostra graficamente la distribuzione di frequenza dei valori di intervallo QTc, mettendo in evidenza un picco di valori normali nei lavoratori diurni e una maggiore frequenza di valori borderline ed alterati nei lavoratori turnisti.

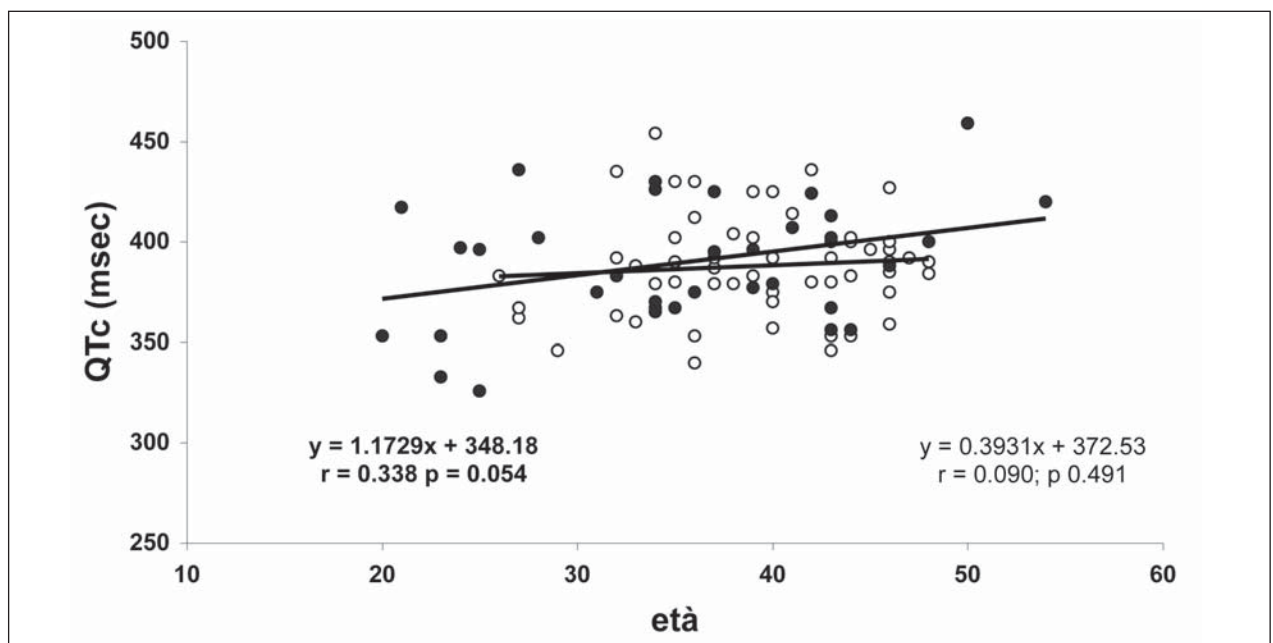


Figura 1 - Intervallo QTc in funzione dell'età in rapporto al tipo di turnazione (lavoratori giornalieri=grigio; turnisti h8= nero)  
 Figure 1 - QTc interval as a function of age in relation to the type of shift work (day workers=gray; h8 shift workers=black)

**Tabella 2** - Valore medio e deviazione standard dell'intervallo QTc in relazione alla morfologia dell'elettrocardiogramma  
**Table 2** - Average value and standard deviation in the QTc interval in relation to ECG morphology

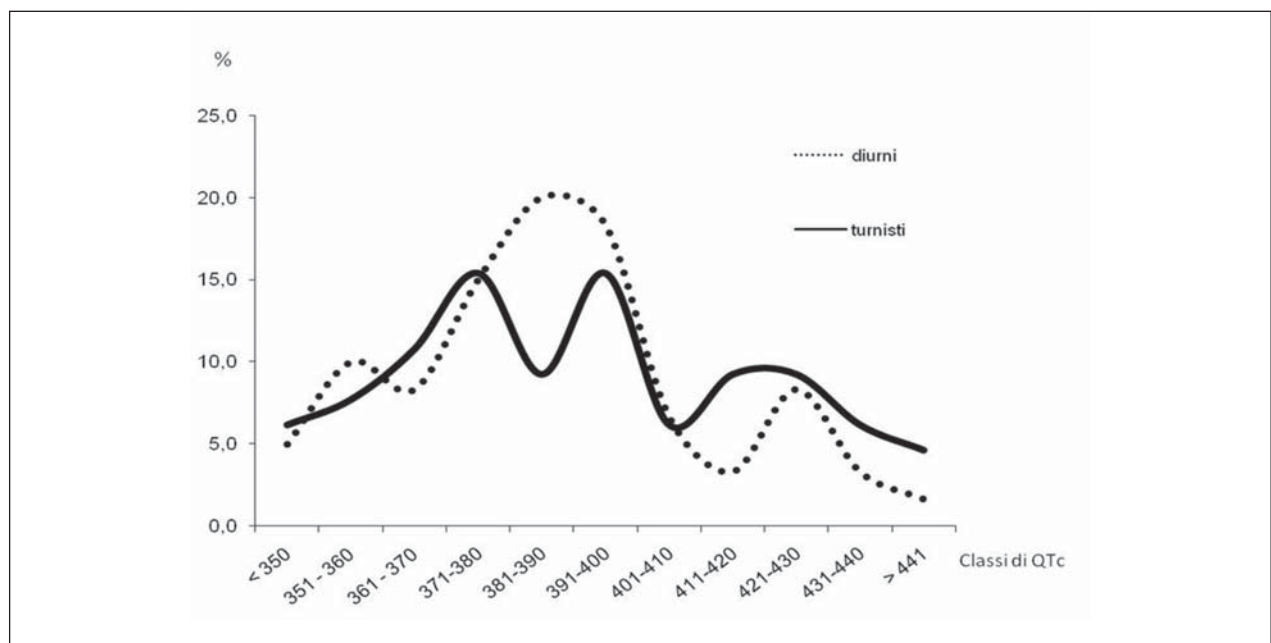
QTc	normale	turbe della conduzione	Alterazioni della ripolarizzazione
N	92	22*	13*
media	387,9	391,5	399,3
ds	26,4	33,7	29,1
t-test vs ECG normali		0,53	1,44
<i>p</i>		0,59	0,15

\* Due soggetti presentavano sia turbe della conduzione, che alterazioni della ripolarizzazione

**Tabella 3** - Distribuzione della morfologia degli elettrocardiogrammi in relazione al tipo di turnazione  
**Table 3** - ECG morphology by type of shift work

	Normale	Elettrocardiogramma		
		Turbe della conduzione	Alterazioni della ripolarizzazione	Tutte le alterazioni
giornalieri (N =60)	45	9*	7*	15
turnisti h24 (N = 32)	25	5*	3*	7
$\chi^2$ test vs giornalieri ( <i>p</i> )		0,09 (0,76)	0,50 (0,48)	0,37 (0,54)
turnisti h8 (N = 33)	22	10	1	11
$\chi^2$ test vs giornalieri ( <i>p</i> )		1,69 (0,19)	2,48 (0,12)	0,38 (0,54)

\* due soggetti presentavano sia turbe della conduzione, che alterazioni della ripolarizzazione



**Figura 2** - Distribuzione di frequenza dei valori dell'intervallo QTc in rapporto al tipo di turnazione  
**Figure 2** - Frequency distribution of QTc values in relation to the type of shift work

## DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio non evidenziano differenze significative di intervallo QT corretto in relazione al tipo di turnazione o alla presenza di anomalie morfologiche dell'elettrocardiogramma. Queste ultime non sono apparse più frequenti in relazione all'effettuazione di turni lavorativi nelle ore notturne, indipendentemente dal tipo di turnazione. Tuttavia, i turnisti adibiti a turni di 8 ore a ciclo continuo, a differenza dei lavoratori giornalieri e degli addetti a turni di 24 ore seguiti da 4 giorni di pausa, hanno mostrato una tendenza all'allungamento dell'intervallo QT corretto in relazione all'età. Inoltre, tra questi soggetti potrebbe essere più probabile la manifestazione di turbe elettrocardiografiche della conduzione, che il nostro studio non è riuscito ad evidenziare per il limitato potere statistico. L'età ha mostrato una debole correlazione con i valori del QTc, che non è invece apparso correlato con il BMI. La scarsa numerosità della popolazione indagata non consente deduzioni conclusive, tuttavia, se i nostri risultati fossero confermati in valutazioni di più ampie dimensioni, ciò potrebbe essere riferibile ad un maggiore effetto stressogeno del lavoro a turni a ciclo continuo.

Il rapporto tra lavoro a turni e comparsa di patologie cardiovascolari è stato oggetto di numerosi studi (2, 3, 5, 8, 18, 21-23), estesi anche alla valutazione di alterazioni elettrocardiografiche precoci e premonitrici di affezioni cardiache, quali le turbe della conduzione, le alterazioni della fase di ripolarizzazione e l'allungamento dell'intervallo QTc (14-16). Murata et al. hanno ripetutamente osservato un aumento significativo del valore medio di QTc nei lavoratori turnisti rispetto ai lavoratori diurni, senza peraltro evidenziare valori patologici di QTc in entrambe le popolazioni e più precisamente ha rilevato valori medi di QTc molto bassi nei lavoratori diurni (338 msec) e valori medi di QTc normali nei lavoratori turnisti (396 msec) (15, 16). Un nostro precedente lavoro in operai dell'industria chimica non ha rilevato differenze nei valori medi di QTc tra tre gruppi a confronto (40 "turnisti", 10 "ex-turnisti" e 11 "diurni"), pur mettendo in evidenza una frequenza di alterazioni ischemi-

che e della conduzione più elevata tra gli operai ex-turnisti (14). I risultati di questo nuovo studio confermano le nostre precedenti osservazioni.

In conclusione, pur in presenza di limiti interpretativi, il nostro studio suggerisce che il lavoro a turni non è associato in modo assoluto con la malattia cardiovascolare, e che, in particolare, il tracciato elettrocardiografico dei soggetti addetti a turni di 24 ore seguiti da quattro giorni di pausa non sembra subire modificazioni in relazione all'episodico sconvolgimento dei ritmi circadiani. Un'eventuale conferma delle nostre osservazioni potrà derivare da ulteriori studi dotati di adeguata potenza statistica.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

## BIBLIOGRAFIA

- AKERSTEDT T, KNUTSSON A, ALFREDSSON L, THEORELL T: Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 409-414
- BIGGI N, CONSONNI D, GALLUZZO V, et al: Metabolic syndrome in permanent night workers. *Chronobiol Int* 2008; 25: 443-454
- BØGGILD H: *Shift work and heart disease. Epidemiological and risk factor aspects*. University of Aarhus: Faculty of Health Sciences, 2000: 1-72.
- COSTA G, BIGGI N, CAPANNI C, et al: Lavoro a turni e notturno. In: Apostoli P, Imbriani M, Soleo L, et al (eds): *Linee Guida per la sorveglianza sanitaria degli addetti a lavori atipici e a lavoro a turni. Linee Guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro*, Volume 8. Pavia: PIME Editrice, 2004: 243-360
- FUJINO Y, ISO H, TAMAKOSHI A, et al: A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 128-135
- GIORGI MA, BOLAÑOS R, GONZALEZ CD, DI GIROLAMO G: QT Interval prolongation: preclinical and clinical testing arrhythmogenesis in drugs and regulatory implications. *Curr Drug Saf* 2009 Oct 7. [Epub ahead of print]
- GOLDENBERG I, MOSS AI: Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291-300
- HA M, KIM J, PARK J, CHUNG HK: Blood pressure and heart rate variability in workers of 8-hour shifts. *J Hum Ergol* 2001; 30: 229-233

9. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA: Flessibilità dell'orario e organizzazione del lavoro. Il modulo ad hoc della Rilevazione sulle forze di lavoro del II trimestre 2004. Roma: ISTAT, 2005 (Statistiche in breve, 29 Dicembre 2005). [http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non\\_calendario/20051229\\_00/testointegrale.pdf](http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20051229_00/testointegrale.pdf). Ultimo accesso: 6 Novembre 2009
10. KEATING MT, ATKINSON D, DUNN C, et al: Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey RAS-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706
11. KOBZA R, ROOS M, NIGGLI B, et al: Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm* 2009; 6: 652-657
12. LEWICKE A, BELLOR K, DILLON K, et al: Exploring QT interval changes as a precursor to the onset of ventricular fibrillation/ tachycardia. *J Electrocardiol* 2009; 42: 374-379
13. LIU BA, JUURLINK DN: Drugs and the QT Interval - Caveat Doctor. *N Engl J Med* 2004; 351: 1053-1056
14. MELONI M, MARCHI R, BROI M, et al: Lavoro a turni e patologia cardiovascolare in operai di un'industria chimica. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25 (Suppl): 273-274
15. MURATA K, YANO E, SHINOZAKI T: Cardiovascular dysfunction due to shift work. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 748-753
16. MURATA K, YANO E, HASHIMOTO H, et al: Effects of shift work on QTc interval and blood pressure in relation to heart rate variability. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 287-292
17. MUZI G, LOCATI EH, MURGIA N, et al: Valutazione degli effetti di noxae lavorative sull'apparato cardiovascolare. *Med Lav* 2004; 95: 145-157
18. RAUCHENZAUNER M, ERNST F, HINTRINGER F, et al: Arrhythmias and increased neuro-endocrine stress response during physicians' night shifts: a randomized cross-over trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2606-2613
19. RODEN DM: Long QT Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169-176
20. SCHWARTZ PJ, WOLF S: QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074-1077
21. STEENLAND K, FINE L: Shift work, shift change, and risk of death from heart disease at work. *Am J Ind Med* 1996; 29: 278-281
22. TENKANEN L, SJOBLUM T, HARMA M: Joint effect of shift work and adverse life-style factors on the risk of coronary heart disease. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 351-357
23. YADEGARFAR G, MCNAMEE R: Shift work, confounding and death from ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 2008; 65: 575-576
24. YAP YG, CAMM AJ: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-1372