

CARDIOLOGIA

**SINDROME DE
QT LARGO**
(Revisión Bibliográfica)

Luis Bolívar Montero Chacón *
Mario Alberto Quesada Ramírez *

SUMMARY

Long QT syndrome (LQTS) is an abnormality of the cardiac conduction system that affects the ventricular repolarization. This abnormality might be congenital and frequently associated with a hereditary pattern or could be acquired, secondary to the use of some medications. This syndrome is associated with cardiogenic syncope, ventricular arrhythmias and even sudden death. Due to the increase in the recognition of this disease, the primary care physicians are likely to find themselves encountering challenging management deci-

sions. This review analyzes definitions, etiologic, clinical and therapeutic aspects of this syndrome.

Introducción: El intervalo QT normal y prolongado

El intervalo QT es la representación eléctrica de la sístole ventricular, tanto del periodo de despolarización como de repolarización. Se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Las derivaciones con mayor valor predictivo positivo para medir el QT son las derivaciones V5 y DII. Para determinar con exactitud el intervalo QT, se calculará primero

el QT como se evidencia en el electrocardiograma pero además deberá realizarse el QT corregido (QTc).^{4, 6, 10, 11}

Cuadro 1. Cálculo del QT

| |
|--|
| <p>Formula de Bazzet = $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$</p> |
|--|

Los criterios electrocardiográficos para el SQTL con mayor valor son la prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, ondas T alternantes y ondas T con morfología específica (onda T de base ancha y onda T con muesca en tres derivaciones). Se ha propuesto una relación entre el tipo de

• Descriptores: Síndrome de QT largo congénito – adquirido. Torsades de Pointes
• Abreviaturas: SQTL: síndrome de QT largo. SJLN: Síndrome de Jervel Lange Nielsen. SRW: Síndrome de Romano Ward
• Correspondencia: Luis B. Montero Ch. Teléfono: 882310-01 22366949/22402343. Fax. 22365556.
* Médicos Generales, Costa Rica.

mutación y la morfología de la onda T, sugiriendo que la onda T de base ancha se observa con más frecuencia en el SQTL tipo 1 y las

muecas en las ondas T se observa en el SQTL tipo 2. En el tipo 3 la onda T es normal, pero aparece un segmento ST isoelectrico largo. La

prolongación del intervalo QTc es definido adecuadamente con base en criterios que incluyen la edad y el sexo.¹⁵

Tabla 1. Definición del intervalo QTc basado en criterios para edad y sexo.¹⁵

| Grupo | Intervalo QT prolongado (s) | Intervalo QT limítrofe (s) | Rango Referencia (s) |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Niños y adolescentes (< 15 años) | >0.46 | 0.44 – 0.46 | <0.44 |
| Hombres | >0.45 | 0.43 – 0.45 | <0.43 |
| Mujeres | >0.46 | 0.45 – 0.46 | <0.45 |

(s): segundos

Un 10 a 15% de los pacientes portadores de SQTL se presentan con un intervalo QT dentro del rango de referencia. Los pacientes que presentan QT normal o limítrofe en reposo, pueden presentar prolongación con ejercicio o estimulación adrenérgica, por lo tanto, una prueba con ejercicio o infusión de catecolaminas puede mejorar la sensibilidad en la detección del SQTL.^{11, 15}

Etiología: Síndrome QT largo congénito

Entre los SQTL congénitos, inicialmente se reconocieron principalmente el Síndrome de Romano Ward, el cual se caracteriza por presentar una herencia autosómica dominante, y el síndrome de Jervel Lange Nielsen el cual presenta una herencia autosómica recesiva y sordera congénita. El SQTL es causado por mutaciones en los genes para canales iónicos a nivel

cardíaco para el potasio, calcio y sodio, dependiente del cromosoma afectado. Así se determinara si se trata de un síndrome de Romano Ward (5 subtipos) Jervel Lange Nielsen (2 subtipos) y dos subtipos denominados síndrome de Timothy (afecta los canales de calcio) y el síndrome de Anderson (afecta canales de potasio). La sordera en los pacientes con SJLN se debe a la alteración de los canales de potasio en el órgano de Corti. Los pacientes exitosamente catalogados por genotipo presentan SQTL 1 en un 45% a 50%, 40% a 45% presentan SQTL2 y entre un 5 a un 15% presentan SQTL3.^{5, 7, 13, 15} En los casos de SQTL, la prolongación de este intervalo se debe a la sobrecarga de las células miocárdicas con iones cargados positivamente durante la repolarización ventricular. Como sucede en algunos de los subtipos los canales de potasio están bloqueados y su apertura se retarda o el tiempo que permanecen abiertos

es más corto por lo que disminuye la salida de potasio y se prolonga la repolarización. Otro ejemplo de la afección de los canales iónicos en los SQTL lo presenta el subtipo 3 en donde la mutación en canal de sodio causa persistencia del influjo de sodio durante la fase de meseta del potencial de acción lo que contribuye a la prolongación de la repolarización.¹⁵

Etiología: Síndrome de QT largo adquirido

La fisiopatología es similar a la dada en los casos congénitos, en donde existe un bloqueo de la salida de potasio del miocardiocito durante la repolarización ventricular. Se ha observado que algunos medicamentos tienen mayor potencial de generar esta alteración, sin embargo, también se han definido algunos factores que pueden aumentar este potencial como lo son el sexo femenino, alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia),

enfermedad estructural cardiaca y la bradicardia.^{1, 15} El centro para educación e investigación de

terapéuticas en Arizona, presenta una lista de fármacos con riesgo de prolongar el intervalo QT y se

divide en tres grupos de fármacos, como se evidencia en la siguiente tabla.²

Tabla 2 . Lista de fármacos con riesgo alto, posible o condicional de presentar Prolongación del Intervalo QT y Arritmia Torsades de Pointes²

| Fármacos con Riesgo de presentar Torsades de Pointes | Fármacos con posible riesgo de generar Torsades de Pointes | Fármacos con riesgo condicional de generar Torsades de Pointes |
|--|---|--|
| Amiodarona Astemizol Cloroquina Clorpromazina Cisaprida Claritromicina Domperidona Eritromicina Haloperidol Metadona Tioridazina | Alfuzosina Amantadita Azitromicina Hidrato de Cloral Levofloxacina Moxifloxacina Litio Indapamida Ofloxacina Risperidona Telitromicina Tacrolimus Tamoxifeno Vardenafil Venlafaxina | Amitriptilina Ciprofloxacina Citalopram Fluconazole Floxetina Imipramina Itraconazole Ketoconazole Paroxetina Sertralina TMP-SMX |

Las tres principales razones para que se de este incremento son: sobredosis intencional del medicamento, una disminución del metabolismo debido a falla hepática e interacciones con otros medicamentos.¹⁹

Epidemiología

Se desconoce la incidencia y prevalencia exacta ya que es una patología que se encuentra altamente subdiagnosticada. El SQTLe responsable de un número significativo de las muertes súbitas cardiogénicas en la gente joven sin enfermedad estructural cardiaca. Se calcula que presenta una incidencia tan alta como 1 de cada 2500 personas, causando cientos

de muertes anualmente. Aunque según los reportes el número puede variar, se cree que el SQTLe causa cerca de 4000 muertes en los EUA anualmente. El 60 a 70 % de los pacientes corresponden al sexo femenino. Aunque la muerte súbita usualmente se da en pacientes sintomáticos, puede presentarse como primera manifestación de la enfermedad hasta en 30% de los pacientes, por lo cual debe enfatizarse la importancia del diagnóstico en el periodo asintomático.^{3, 14, 15}

Historia Clínica

Una historia familiar de paro cardiaco y muerte súbita, especialmente a una edad joven,

puede sugerir una forma congénita o familiar de SQTLe. Es importante obtener información acerca de la perdida auditiva en un paciente o en familiares para determinar la posibilidad de un SJLN. El ejercicio, nadar o las emociones pueden desencadenar los eventos cardiacos, pero también pueden ocurrir durante el sueño. Se ha propuesto que esto varía de acuerdo al genotipo y el canal iónico defectuoso, debido a que los pacientes con SQTLe1 usualmente tienen eventos cardiacos precedidos por ejercicio o nadar. Los paciente con SQTLe2 tienen eventos arrítmicos posterior a emociones, ejercicio o exposición a un estimulo auditivo. Los pacientes

con SQT3 presentan los eventos durante el sueño. De esta manera se ha propuesto que los pacientes con mutaciones en los canales de potasio tienen episodios durante el estrés físico o emocional mientras que aquellos con alteraciones en los canales de sodio tienen eventos durante bradicardia o durante el sueño.^{15, 16}

Los criterios diagnósticos clínicos por Schwartz et al han pasado la prueba del tiempo y aun se consideran una herramienta importante en la práctica clínica. Para que se cumplan estos criterios, debe haber ausencia de medicamentos o trastornos que puedan generar estos hallazgos electrocardiográficos. En los últimos dos puntos, en cuanto a la historia familiar no puede tratarse del mismo familiar. Se define un SQT3 con 4 o más puntos obtenidos.¹⁷

En pacientes en los que se sospecha SQT3 con valores limítrofes o normales del intervalo QT o un total de 2 a 3 puntos basado en los criterios de Schwartz, un análisis del comportamiento dinámico del QTc durante el ejercicio o con un Holter puede revelar una mala adaptación del intervalo al cambiar la frecuencia cardíaca.¹⁵

En tiempos recientes se ha querido formar una serie de criterios diagnósticos que incluyan las pruebas de genética molecular y ADN en estos pacientes, pero hasta que estas pruebas estén más difundidas, dicha estratificación no está disponible.^{8, 11}

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá si se debe a una causa primaria como un SQT3 congénito o si se debe a un SQT3 adquirido o inducido

por medicamentos. En este último, deberá valorarse el riesgo de generar una arritmia tipo Torsades de pointes en los pacientes con este trastorno y evitar estos fármacos cuando sea posible, además debe de presentarse aún más atención a los casos que presente factores de riesgo antes mencionados. En cuanto a cuál debe ser la conducta si eliminar el medicamento, reducir la dosis o tratar de eliminar factores de riesgo deben tomarse algunas consideraciones. Como es frecuente en medicina debe sopesarse el beneficio obtenido con dichos medicamentos contra el riesgo de prolongar el intervalo QT en un paciente en particular y si es el caso buscar alternativas farmacológicas que no presente dicho efecto.¹⁹

En los casos de SQT3 congénito con la llegada de los análisis genéticos se ha planteado que en un futuro las terapéuticas podrían ser dirigidas, dependiendo del canal iónico afectado. Hasta que estas pruebas se encuentran más difundidas, los betabloqueadores han demostrado ser útiles en quienes ya presentaron un episodio de síncope o paro cardíaco o en pacientes asintomáticos con historia familiar de muerte súbita, demostrando reducciones en la cifra total de eventos cardíacos hasta un 60%. Estos fármacos son muy útiles para aquellos trastornos en los cuales la alteración de la corriente de potasio la cual es

Tabla 3. Criterios diagnósticos clínicos para Síndrome de QT largo.¹⁷

| Hallazgos Electrocardiográficos | Puntaje |
|---|---------|
| QTc | |
| Mayor de 480 ms | 3 |
| Entre 460 y 479 ms | 2 |
| Entre 450 y 459 (en hombres) | 1 |
| Torsades de Pointes | 2 |
| Ondas T alternantes | 1 |
| Muecas en onda T en 3 derivaciones | 1 |
| Frecuencia cardíaca baja para la edad | 0.5 |
| Historia Clínica | |
| Síncope | |
| Con estrés | 2 |
| Sin estrés | 1 |
| Sordera congénita | 0.5 |
| Historia Familiar | |
| Miembros familiares con SQT3 confirmado | 1 |
| Muerte súbita cardíaca no explicada en un familiar inmediato menor de 30 años | 0.5 |

muy dependiente de la actividad adrenérgica. Su efectividad es menos clara en los pacientes que tienen alteración del canal de sodio. La influencia del uso de un beta bloqueador en particular no se ha probado extensamente pero la mayor experiencia es con el propranolol. Se ha observado que aquellos pacientes sintomáticos en ocasiones siguen presentando eventos cardiacos aun con la terapia farmacológica.^{4, 12, 18}

Por esta razón, algunos autores han propuesto que la terapia combinada con un desfibrilador implantable y betabloqueadores ha demostrado gran efectividad en el tratamiento de pacientes con arritmias malignas recurrentes.²⁰ Un estudio con 125 pacientes con SQTL que habían presentado paro cardíaco aun tomando beta bloqueadores recibieron desfibrilador implantable. Este grupo fue comparado con pacientes que también habían presentado este evento aun con el uso de beta bloqueadores pero no se les asigno desfibrilador. En 3 años, 2% del grupo con desfibrilador implantable habían muerto en comparación con un 9% del grupo tratado médicamente.²¹

Debido a que se observan mas eventos durante periodos de tono adrenérgico aumentado, se ha propuesto que eliminar el impulso simpático al corazón mediante la denervación quirúrgica cervico-torácica o gangliectomía, puede

prevenir los eventos. Sin embargo esta terapia no esta disponible ampliamente y es usada principalmente en los niños con síndrome de JLN o aquellos que presentan múltiples descargas de su desfibrilador implantable aun tomando beta bloqueantes.⁹

RESUMEN

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno del sistema de conducción cardíaco que afecta principalmente la repolarización ventricular. Esta alteración puede ser congénita y con frecuencia tener un patrón hereditario o puede ser adquirida principalmente ante el uso algunos medicamentos. Este síndrome se ha asociado a síncope cardiogénico, arritmias ventriculares e inclusive con muerte súbita. Dado el incremento en el reconocimiento de esta patología y sus riesgos, los médicos en atención primaria pueden enfrentarse a decisiones en cuanto a su diagnóstico y manejo. En esta revisión se plantean definiciones, aspectos etiológicos, clínicos y consideraciones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: Is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol* 2004; 37 Suppl: 15-24
2. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics The Critical Path Institute. [Internet] Revisado: 03/25/2008. Disponible en www.qtdrugs.org
3. Berul C. Congenital Long-QT Syndromes:

Who's at Risk for Sudden Cardiac Death? *Circulation* 2008;117:2178-2180

4. Contreras E, Gomez J, Zuluaga S. Síndrome de QT largo. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 12-17)
5. Chiang CE, Roden DM: The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jul; 36(1): 1-12
6. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. Sudden cardiac death without structural heart disease: update on the long QT and Brugada syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2005 Sep; 7(5):349-56.
7. Gutiérrez O, Araya V. Manual de arritmias cardíacas: Guía diagnóstica y terapéutica. Editorial Universidad de Costa Rica, 2002
8. Hofman N, Wilde A, Van Langen I et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *European Heart Journal* 2007 28(5):575-580
9. Levine E, Spencer D, Rosero A, Budzikowski A, Moss A, Zareba W, Daubert J. Congenital long QT syndrome: Considerations for primary Care physicians. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 75, august 2008.
10. Madeiros A. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (7): 739-52.
11. Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, Wasmer K, Kirchhof P, Assmann G, Breithardt G, Schulze-Bahr E. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006.
12. Moss A, Zareba W, Hall J, Schwartz P, Crampton R, Benhorin J, Vincent M. Effectiveness and Limitations of b-Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2000;101:616-623.
13. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the Long QT syndrome: development and validation of an efficient Approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294:2975– 2980.
14. Roden DM. Long-QT syndrome. *N Eng J Med*. 2008;358:169 –176.
15. Sovari A, Cocheril A, Assadi R, Zareba W, Rosero S. Long QT Syndrome. January 3, 2007. E-medicine. [Internet] Disponible en www.emedicine.com/MED/topic1983.htm
16. Schwartz P, Priori G, Spazzolini S, Moss A, Vincent M. Genotype-Phenotype

Correlation in the Long-QT Síndrome. Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias *Circulation*. 2001;103:89.

17. Schwartz PJ, Moss AJ, Michael Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome—an update. *Circulation* 1993;88: 782–784.

18. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long

QT syndrome in adults. *JAm Coll Cardiol* 2007; 49:329–337.

19. Tong K L, Lau Y S, W S Teo A Case

Series of Drug-Induced Long

QT Syndrome and Torsade de Pointes.

Singapore Med J 2001 Vol 42(12) : 566-570

20. Zabeira W. Role of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients

with

Long QT syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (4 Suppl): 53-8.

21. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al.

Implantable cardioverter Defibrillator in

high-risk long QT syndrome patients. *J*

Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:337–

341.