

SÍNDROME DE INTERVALO QT LARGO CONGÉNITO

F. Centeno Malfaz, B. Bello Martínez, A.I. Beltrán Pérez, C. Alcalde Martín, C. López García.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Summary

Title: Congenital long QT syndrome.

The long QT syndrome (LQTS) is an hereditary disease that produces a malfunction on the sodium and potassium channels of the heart and lengthens the duration of the cardiac repolarization stage. It is characterized by the appearance of syncope, arrhythmias and even sudden death. There are two variants of the congenital LQTS: the autosomal dominant Romano-Ward syndrome and the autosomal recessive Jervell-Lange-Nielsen syndrome, that is associated with sensorineural deafness and is less frequent than the other type. The diagnosis is made from the clinical criteria, the electrocardiogram and the family history. In the last few years, molecular studies have been developed, opening new possibilities not only for its diagnosis but also for the treatment of these patients.

Introducción

El síndrome de intervalo QT largo congénito (SQTL) es una enfermedad hereditaria que condiciona una disfunción de los canales de sodio y potasio del corazón, produciéndose un enlentecimiento de la fase de repolarización cardiaca.

Existen dos tipos de SQTL congénito: el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, que asocia sordera neurosensorial, y el síndrome de Romano-Ward, más frecuente que el anterior. Su incidencia se estima en 1/5.000, siendo más frecuente en mujeres. Habitualmente la primera manifestación se produce antes de los 40 años, con una edad media de 9, 12 y 16 años para los tres principales subtipos de SQTL congénito (SQTL1, SQTL2 y SQTL3 respectivamente).

La clínica más frecuente consiste en la aparición de síncope de repetición, generalmente durante el ejercicio o tras recibir algún tipo de estímulo, pudiendo presentarse en forma de muerte súbita.

El diagnóstico se basa en la clínica y el electrocardiograma, junto a la historia familiar. En los últimos años se han desarrollado estudios de genética molecular.

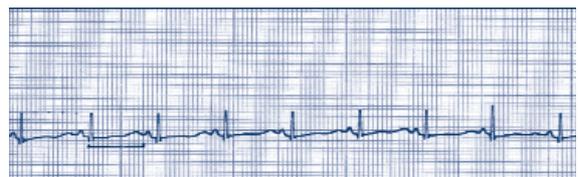
La prevención y el tratamiento de las arritmias ventriculares son la base del tratamiento de estos pacientes. Los pilares básicos son la utilización de los betabloqueantes, la colocación de un marcapasos definitivo o de un desfibrilador automático implantable, así como la simpatectomía izquierda en algunos pacientes. En los últimos años se están desarrollando tratamientos gen-específicos. En todos los casos es fundamental conocer y evitar los fármacos y las situaciones que pueden desencadenar las arritmias.

Caso Clínico

Gestante sana de 34 años, con antecedente de 2 abortos y un recién nacido sano previos, remitida a las 28 semanas de gestación a la unidad de cardiología fetal para descartar bloqueo auriculoventricular en el feto por presentar una bradicardia persistente. Se realiza ecocardiografía fetal objetivándose un corazón anatómicamente normal con una bradicardia fetal en torno a 95 lpm sin otras alteraciones del ritmo, descartándose el bloqueo auriculoventricular completo mediante el modo M.

A las 31+6 semanas nace mediante cesárea una recién nacida mujer, de 1.770 gramos de peso, 42 cm de talla y 30,5 cm de perímetro cefálico, sin rasgos dismórficos, que presenta una bradicardia de 90 lpm. En el electrocardiograma (ECG) se aprecia la presencia de un intervalo QT prolongado (Figura 1).

FIGURA 1
INTERVALO QT PROLONGADO, CON QT CORREGIDO DE 0,62



Como antecedentes familiares, un tío materno de la niña falleció al mes de vida de forma súbita, sin que se llegara a ningún diagnóstico. Además un primo de la niña falleció en periodo neonatal por insuficiencia cardiaca debido a taquicardia juncional, y una hermana del mismo presentó también en periodo neonatal una taquicardia juncional que se controló con medicación, estando en la actualidad asintomática. No hay antecedentes de sordera congénita en la familia.

La niña fue dada de alta a los 31 días de vida, asintomática y con exploración física normal, recibiendo tratamiento con propranolol oral. Las ecografías cerebral, abdominal, cardiaca y de caderas fueron normales. En el registro de Holter se objetivó la presencia de una extrasistolia supraventricular sin repercusión clínica.

El estudio genético demostró la presencia en la niña de la mutación p.W188fs en el gen KCNQ1 y de la mutación p.P926fs en el gen KCNH2. La madre es portadora de la mutación p.W188fs del gen KCNQ1 y el padre es portador de la mutación p.P926fs del gen KCNH2, estando el otro niño libre de ambas.

Durante los primeros 18 meses de vida la niña ha presentado varias infecciones respiratorias que han precisado ingreso para monitorización por tratamiento con broncodilatadores. Los ECG seriados han mostrado una disminución del intervalo QT, con valores del QT corregido de 0,58 al mes de vida, 0,5 a los 2 meses, 0,53 a los 3 meses, 0,487 a los 9 meses, 0,485 a los 12 meses, y 0,482 a los 18 meses de edad.

Comentarios y Guías Diagnósticas

El síndrome de QT largo congénito es una enfermedad hereditaria que ocasiona una serie de alteraciones en los canales de sodio y potasio de las células cardiacas, lo cual provoca un bloqueo de la salida de potasio o un aumento de la entrada tardía de sodio, produciendo una sobrecarga intracelular de iones positivos, lo que condiciona un enlentecimiento de la fase de repolarización ventricular que facilita la aparición de postdespolarizaciones precoces en las fases 2 y 3 del potencial de acción transmembrana y, cuando alcanzan un determinado umbral de activación, desencadena un latido ventricular prematuro que puede originar arritmias ventriculares, siendo la más característica la taquicardia ventricular polimórfica con torsión de puntas ("torsade de pointes" TdP). En ocasiones las arritmias van precedidas de pausas sinusales, extrasístoles ventriculares o supraventriculares. Determinados patrones electrocardiográficos como el bigeminismo ventricular y la presencia de

ondas U prominentes, anteceden con frecuencia el inicio de las TdP.

Existen dos tipos de SQT congénito. El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, que asocia sordera neurosensorial, y que tiene herencia autosómica dominante para el gen responsable del QT largo y recesiva para la sordera, y el síndrome de Romano-Ward, más frecuente que el anterior, y que se transmite con herencia autosómica dominante y penetrancia variable. Se han descrito varias mutaciones que dan lugar a estos síndromes (Tabla 1) y que establecen subtipos, aunque sólo se logran identificar en el 50% de los pacientes, por lo que un análisis genético negativo no excluye el diagnóstico.

La clínica más frecuente consiste en la aparición de síncope de repetición, en general durante el ejercicio físico o tras recibir algún tipo de estímulo, generalmente activador del sistema simpático (estrés, miedo, sobresalto, estímulo auditivo brusco), que suelen comenzar al final de la infancia o adolescencia. Estos síncope se producen por una

TABLA 1
ALTERACIONES GENÉTICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES CON SQT

TIPO DE SQT	GEN MUTADO	LOCUS CROMOSÓMICO	HERENCIA	CANAL IÓNICO AFECTADO
S. Romano-Ward				
LQT1	KVLQT1 (KCNQ1)	11p15.5	Dominante (heterocigoto)	Potasio
LQT2	HERG (KCNH2)	7q35-36	Dominante	Potasio
LQT3	SCN5A	3p21-24	Dominante	Sodio
LQT4	??	4q25-27	Dominante	??
LQT5	KCNE1 (minK)	21q22.1-22.2	Dominante	Potasio
LQT6	KCNE2 (MiRP1)	21q22.1-22.2	Dominante	Potasio
LQT7 (S. Andersen)	KCNJ2	17q23	Dominante	Potasio
LQT8 (S. Timothy)	CACNA1C	12	Dominante	Calcio
S. Jervell-Lange-Nielsen				
JLN1	KVLQT1 (KCNQ1)	11p15.5	Recesiva (homocigoto)	Potasio
JLN2	KCNE1 (minK)	21q22.1-22.2	Recesiva	Potasio

disminución transitoria del riego cerebral por reducción brusca del gasto cardiaco debida a la taquicardia ventricular que no produce contracción efectiva.

Algunos pacientes sufren convulsiones generalizadas (10%), presíncope, palpitaciones y mareo.

Las arritmias ventriculares habitualmente son autolimitadas, aunque pueden degenerar en fibrilación ventricular y en muerte súbita, siendo la parada cardiaca la manifestación inicial hasta en un 10% de los pacientes.

Hay una serie de fármacos y condiciones clínicas que favorecen la aparición de las TdP (Tabla 2) prolongando la duración del potencial de acción, pudiendo coincidir varias de ellas en un mismo paciente. Debemos ser especialmente cautos al iniciar tratamientos con estos agentes "torsadogénicos" en pacientes con SQTl, precisando en muchas ocasiones ingreso hospitalario para monitorización electrocardiográfica, manteniendo dentro de la normalidad las condiciones de la homeostasis. No debemos olvidar en es-

tos pacientes la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas.

El diagnóstico se basa en la clínica y el electrocardiograma, aunque se han descrito pacientes con ECG normal en reposo, por lo que debe sospecharse el SQTl ante una clínica sugestiva con historia familiar positiva aun en presencia de un ECG normal. Se han propuesto una serie de criterios diagnósticos en función de la clínica, los hallazgos electrocardiográficos y la historia familiar (Tabla 3) [Schwartz y cols., 1993], obteniendo una puntuación determinada por cada hallazgo encontrado. Cuando la puntuación total es igual o inferior a 1 punto, la probabilidad de SQTl es baja. Cuando la puntuación está entre 1,5 y 3 puntos, la probabilidad es intermedia, y cuando la puntuación es igual o superior a 3,5 puntos, la probabilidad de SQTl es alta.

En el electrocardiograma de superficie se produce un aumento del intervalo QT (medido desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T). Como el QT varía en fun-

TABLA 2

FÁRMACOS Y SITUACIONES POTENCIALMENTE TORSADOGÉNICAS

Antiarrítmicos	Clase Ia: quinidina, procainamida, disopiramida. Clase Ib: lidocaína, mexiletina. Clase III: sotalol, amiodarona, ibutilide, dofetilide, azimilide.
Vasodilatadores	Bepiridil.
Antibióticos	Macrólidos: eritromicina, claritromicina, clindamicina. Trimetoprim-sulfametoxazol. Imidazoles (ketoconazol).
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol.
Antidepresivos	Fenotiazinas (clorpromazina, tioridazina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina) y tetracíclicos (haloperidol, hidrato de cloral).
Agentes procinéticos	Cisapride.
Intoxicaciones	Insecticidas organofosforados, arsénico, cocaína.
Antagonistas de los receptores serotoninérgicos	Ketanserina.
Inhibidores de los receptores serotoninérgicos	Fluoxetina.
Diuréticos	Indapamida.
Inotrópicos	Amrinona, milrinona.
Otras drogas	Citratos (transfusiones sanguíneas masivas), vasopresina, carbamazepina.
Anomalías metabólicas	Hipokaliemia. Hipomagnesemia. Hipocalcemia.
Desnutrición	Anorexia nerviosa, dietas proteicas líquidas, enfermedad celiaca.
Lesión del sistema nervioso	Hemorragia subaracnoidea, hematoma talámico.
Bradiarritmias	Bloqueo auriculoventricular completo. Otras bradiarritmias (síndrome del seno enfermo, hipotiroidismo, hipotermia).
Otras situaciones	Isquemia miocárdica, neuropatía autosómica, VIH.

* En www.qtdrugs.org se encuentra disponible una lista completa de drogas que pueden aumentar el intervalo QT.

ción de la frecuencia cardiaca, los valores medidos deben normalizarse para ésta utilizando la fórmula de Bazett: $QT \text{ corregido} = QT \text{ medido} / \sqrt{\text{intervalo RR}}$, considerándose prolongado cuando excede los 0,44 segundos. Algunos autores consideran que el riesgo de TdP es directamente proporcional a la prolongación del QTc. Otros signos encontrados son la aparición de ondas T aplanadas y anchas, ondas T bifásicas, y la frecuencia cardiaca baja para la edad. Algunos autores sugieren patrones característicos para cada tipo de SQT.

Es conveniente la realización de un Holter, pues el QT prolongado puede no estar presente en todo momento, siendo más frecuente durante el ejercicio o las situaciones de estrés. La aparición de arritmias durante la noche es más frecuente en el QTL3. En la prueba de esfuerzo se puede realizar provocación con estímulo auditivo brusco y/o activación simpática refleja con test del frío, maniobra de Valsalva o infusión de catecolaminas. La radiografía de tórax y el ecocardiograma suelen ser normales, pero deben realizarse para descartar patología estructural.

En la valoración prenatal mediante ecocardiografía fetal de estos pacientes se han descrito varios tipos de arritmias, destacando la bradicardia fetal con frecuencia cardiaca por debajo de 120 latidos por minuto de forma mantenida. Esta valoración sería prioritaria en los casos con diagnóstico familiar de SQT. A todos los familiares del niño habría que realizarles un ECG de 12 derivaciones.

El tratamiento se basa en la prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares, describiéndose cifras de mortalidad a los 10 años sin tratamiento cercanas al 50%, por lo que algunos autores recomiendan tratar a los pacientes asintomáticos, al menos cuando el diagnóstico se hace antes de los 40 años, mientras que otros recomiendan el tratamiento sólo cuando haya historia familiar de muerte súbita y/o arritmias. Con tratamiento, la mortalidad a los 10 años se reduce hasta el 3-4%.

El tratamiento inmediato de la TdP puede precisar la infusión de sulfato de magnesio y potasio intravenoso o la colocación de un marcapasos temporal. El isoproterenol intravenoso se usa en las formas adquiridas pero no es útil en las formas congénitas. Cuando haya compromiso hemodinámico la cardioversión eléctrica puede ser necesaria.

El primer paso en el tratamiento a largo plazo serían los betabloqueantes (atenolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol, nadolol), que resultan efectivos en un 70-90%, reduciendo de forma significativa los eventos cardiacos. Acortan el intervalo QT por su efecto antiadrenérgico, y son particularmente efectivos en las mutaciones que afectan a los canales de potasio y tienen el incremento del tono adrenérgico en el origen de las arritmias, sobre todo en el SQT1. Aunque no hay consenso en la duración del tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan su administración de por vida.

El segundo paso consistiría en la colocación de un marcapasos definitivo, que estaría indicado cuando se producen episodios de arritmia bradicardia dependiente. La frecuencia de estimulación debe ser regulada para mantener normalizado el intervalo QTc. Así conseguimos eliminar la bradicardia y las irregularidades del ritmo cardiaco y disminuir la variabilidad de la repolarización.

Cuando los episodios sincopales se siguen produciendo a pesar del tratamiento farmacológico y la colocación de un marcapasos permanente, debemos plantearnos otras alternativas terapéuticas, como la resección de la cadena ganglionar simpática izquierda conservando la porción cefálica del ganglio estrellado para evitar el síndrome de Claude Bernard-Horner, si bien los resultados son controvertidos.

Otra posibilidad es la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI), indicado en casos de taquiarritmias recurrentes a pesar de la medicación. Obtienen los mejores resultados en los pacientes de más riesgo, aquellos con arritmias ventriculares graves refractarias al tratamiento, historia familiar de muerte súbita, y en aquellos recuperados de una muerte súbita abortada como presentación inicial, en los que podría considerarse como primer tratamiento. Generalmente se recomienda la utilización conjunta con los betabloqueantes, aunque pueden no asociarse cuando no son bien tolerados.

TABLA 3

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SQT**Hallazgos electrocardiográficos**

QTc > 0,47 seg.	3 puntos
0,46 a 0,47 seg.	2 puntos
0,45 seg. (varones)	1 punto
Torsión de puntas	2 puntos ^a
Onda T alternante	1 punto
Onda T mellada (3 derivaciones)	1 punto
Baja frecuencia para la edad	0,5 puntos

Historia clínica

Síncope con estrés	2 puntos ^a
Síncope sin estrés	1 punto ^a
Sordera congénita	0,5 puntos

Historia familiar de SQT^b

Con 4 puntos o más obtenidos de la tabla	1 punto
Muerte súbita en algún miembro directo de la familia con edad < 30 años	0,5 puntos

^a Si se consideran episodios de TdP deben excluirse los síncope.^b Deben considerarse uno u otro criterio.

Por último, se están llevando a cabo estudios con fármacos que podrían ser de utilidad según la mutación del paciente (terapia gen-específica), como los bloqueantes de los canales de sodio (mexiletina, tocinida, lidocaína) en LQT3, suplementos de potasio con espirinolactona en LQT2, o el nicorandil intravenoso en SQT1 y SQT2. Aun no existen estudios controlados sobre la eficacia de esta terapia a largo plazo y si pueden prevenir eventos cardíacos graves como la muerte súbita.

Es importante enseñar a los padres técnicas de reanimación cardiopulmonar, porque la restricción de ejercicio y el tratamiento farmacológico pueden no ser eficaces en algunos niños. También deben aprender qué fármacos no deben tomar (simpaticomiméticos, torsadogénicos) y qué situaciones deben evitar (estrés, ruidos).

Genética molecular y SQT

Desde que en el año 1991 se encontró el primer locus de la forma autosómica dominante del SQT congénito en el cromosoma 11, se han descrito 8 loci y 7 genes implicados en el síndrome de Romano-Ward (Tabla 1): KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2 y CACNA1C, siendo los dos primeros los más frecuentemente afectados. Mutaciones en KVLQT1 y KCNE1 también causan el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen. Estos genes codifican proteínas responsables de la automatocidad eléctrica de las células cardíacas afectando a los canales iónicos y modificando el potencial de acción cardíaco, por lo que puede producirse solapamiento con otras enfermedades, como ocurre por ejemplo con el gen SCN5A (canal de sodio) que es uno de los genes responsables del síndrome de Brugada y del bloqueo de rama familiar además del SQT3. Dentro de las distintas mutaciones descritas en estos pacientes, las debidas a pérdida de material son las más frecuentes de las cerca de 500 mutaciones encontradas.

La posibilidad de realizar un diagnóstico genético podría tener importantes implicaciones, facilitando el diagnóstico de los pacientes presintomáticos, identificando a los hijos no afectados en familias con mutaciones identificadas, y condicionando la instauración de algunos tratamientos en función del gen alterado y el tipo de canal iónico afectado, como ocurre con el uso de los bloqueadores de los canales de sodio en el SQT3. Además se ha observado una cierta asociación entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes, habiéndose documentado intervalos QTc más cortos cuando los genes alterados son el KCNE1 o el KCNE2.

Esta correlación entre la genética y los datos clínicos fue estudiada por Moss y cols. en 1995 investigando el patrón de repolarización. Comprobó que los pacientes con muta-

ciones en SCN5A (SQT3) tenían una onda T de aparición tardía y alta amplitud, distinta de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados de SQT2 (gen HERG), o de la onda T con base amplia y moderada amplitud del SQT1 (gen KVLQT1), pero la implicación de otros factores genéticos y adquiridos implicados en la repolarización ventricular no permite correlacionarlos de forma definitiva. Posteriormente se han descrito patrones con ondas T bifásicas seguidas de pausas prolongadas en SQT4 y SQT7. Diversos autores han estudiado otros aspectos, encontrando que los pacientes con SQT1 tenían mejor respuesta al tratamiento con betabloqueantes, con tasas de mortalidad más bajas que los pacientes con SQT2 y SQT3. También se ha descrito que los pacientes con SQT1 experimentaban la mayoría de los episodios durante el ejercicio (sobre todo practicando natación), al contrario que los pacientes con SQT2 (en los que el principal desencadenante de arritmias sería el estrés emocional, con especial importancia para los estímulos auditivos) y SQT3, lo que podría sugerir que las circunstancias desencadenantes de las arritmias podrían ser también gen-específicas. Las mujeres con SQT2 parecen tener un riesgo mayor durante el parto.

Algunos estudios sugieren que la estimulación simpática con adrenalina intravenosa o mediante la prueba de esfuerzo produce respuestas específicas en función del genotipo. El QTc se alarga con la estimulación adrenérgica, manteniéndose prolongado cuando se regresa a la situación basal en los pacientes con SQT1 (prolongación del QTc igual o superior a 30 msec con dosis bajas de epinefrina intravenosa), mientras que regresa a un QTc parecido al inicial al retirar la adrenalina en los pacientes con SQT2. Por el contrario, en el SQT3 el QTc se prolonga menos con el efecto máximo de la adrenalina y se acorta respecto a la medida inicial al retirar la infusión intravenosa.

Como ya comentamos anteriormente, la terapia específica basada en el genotipo es una realidad. Los betabloqueantes serían el tratamiento de primera elección cuando no disponemos del genotipo. Estarían especialmente indicados en el SQT1, con efectividad moderada en el SQT2. Por el contrario, no estarían indicados en el SQT3. Los bloqueantes de los canales de sodio como la mexiletina podrían ser efectivos en los 3 tipos, estando especialmente indicados en el SQT3, aunque no puede recomendarse su uso como monoterapia en el momento actual. La flecainida, un bloqueante de los canales de sodio clase IC, reduce el intervalo QT en pacientes con SQT3 con una mutación específica (D1790G) en el gen SCN5A. Los suplementos de potasio estarían indicados en SQT2, y los activadores de los canales de potasio como el nicorandil serían especialmente efectivos en el SQT1 y SQT2. Los bloqueantes de

los canales de calcio como el verapamil podrían ser útiles en los 3 tipos, sobre todo en SQT1 y SQT2, mientras que el marcapasos definitivo estaría especialmente indicado en los pacientes con SQT3.

Laboratorios donde se efectúa el estudio molecular del SQT

Según la información que hemos podido recopilar, no hay ningún laboratorio español que realice en el momento actual el diagnóstico molecular del SQT.

Según la información que figura en la base de datos de Orphanet (www.orpha.net) hay varios laboratorios europeos en los que sí se realiza. Indicamos a continuación, por países, las instituciones y las personas de contacto:

- Alemania (Köln: Klinikum der Universität zu Köln): Herr Dr Bernd Wollnik.
- Alemania (Martinsried: Labor für Medizinische Genetik): Herr Dr Hanns-Georg Klein; Frau Dr Karin Mayer.
- Bélgica (Bruxelles: Université Catholique de Louvain): Mme Pr Karin Dahan.
- Bélgica (Leuven: University Hospital Gasthuisberg Centre for Human Genetics): Mr. Pr Gert Matthijs.
- Dinamarca (Copenhague: Statens Serum Institut Klinisk biokemisk afdeling): M. Dr Michael Christiansen.
- Francia (Bron: Hôpital cardiovasculaire et pneumologie Louis Pradel Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire): M. Dr Gilles Millat; Mme Pr Claire Rodríguez-Lafrasse; M. Pr Robert Rousson.
- Francia (Lille: CHU Hôpital Roger Salengro Unité fonctionnelle de neurobiologie): M. Pr Bernard Sablonniere.
- Francia (Nantes: CHU Hotel Dieu - Institut de Biologie Service de génétique médicale): M. Fabrice Airaud; M. Dr Stéphane Bezieau; M. Dr Pierre Boisseau.
- Francia (París: CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière Fédération de génétique et cytogénétique): Mme Dr Véronique Fressart; M. Pr Bernard Hainque.
- Italia (Pavia: IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri Dipartimento di Cardiología): Sgra Dr Raffaella Bloise; Sig Dr Carlo Napolitano; Sgra Pr Silvia G. Priori.
- Italia (Pavia: IRCCS Policlinico San Matteo Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Patologia Cardiovascolare e dei Trapianti): Sgra Pr Eloisa Arbustini.
- Países Bajos (Maastricht: Academisch Ziekenhuis Maastricht Klinische genetica - DNA diagnostiek): Dr H. J. M. Smeets.
- Portugal (Lisboa: GENOMED, Diagnósticos de Medicina Molecular): Sra. Dr Rosário Almeida; Sra. Dr Joana Perdigão.
- Reino Unido (Aberdeen: University of Aberdeen Medical Genetics, Medical School): Dr Kevin Kelly.
- Reino Unido (London: St George's - University of London South West Thames Molecular Genetics Diagnostic Laboratory): Ms. Rohan Taylor.

Guía de actuación

Intentaremos dar unas normas de actuación que nos ayuden en el manejo de estos pacientes. Se considera que tienen alto riesgo para muerte súbita los pacientes con SQT que presentan alguna de las características siguientes:

- Sordera congénita.
- Historia de síncope de repetición producidos por taquiarritmias ventriculares.
- Historia familiar de muerte súbita o pacientes recuperados de parada cardiaca.
- Fallo del tratamiento convencional.
- QTc igual o superior a 0,60 segundos.
- Incumplimiento del tratamiento médico en pacientes con antecedentes de síncope previo.
- Afectación de los canales de sodio (LQT3).
- Sexo femenino y SQT familiar.

Es importante enseñar a los padres técnicas de reanimación cardiopulmonar. También deben aprender qué fármacos y situaciones pueden aumentar el intervalo QT y por tanto desencadenar una arritmia (Tabla 2), así como las interacciones medicamentosas de estos fármacos. Una lista completa de fármacos que pueden aumentar el intervalo QT está disponible en www.qtdrugs.org.

Debemos insistir en la precaución con los estímulos auditivos como desencadenantes de arritmias en los pacientes con SQT2. Estos pacientes deben retirar teléfonos y relojes con alarmas del cabecero de la cama.

En los pacientes con síndrome de QT largo se permite la actividad física de poca intensidad, estando prohibido el ejercicio intenso y el deporte de competición. Esta recomendación es especialmente importante en los pacientes con SQT1, en los que debe insistirse en la prohibición de la natación. En los pacientes con SQT3 sin antecedentes de eventos durante el ejercicio, puede permitirse el mismo.

Los pacientes con SQT3 pueden presentar episodios durante el sueño, por lo que no deberían dormir solos en la habitación o, en el caso de hacerlo, deberían tener activado un sistema de interfono con la habitación de los padres.

Sería recomendable la valoración de un cardiólogo antes de realizar cualquier tratamiento dental. Estas interven-

ciones deberían realizarse en centros donde pudiera atenderse una emergencia, teniendo especial cuidado con las medicaciones empleadas. La premedicación con ansiolíticos o incluso el uso de anestesia general podrían ser necesarios para disminuir la ansiedad y la estimulación adrenérgica consiguiente.

En lo referente al diagnóstico, en pacientes con sospecha de SQT1 y sin diagnóstico genético, sería recomendable la realización de un test de epinefrina, que estaría también indicado en pacientes con diagnóstico reciente de SQT1. En los pacientes con SQT2 este test podría ser útil, no recomendándose en el momento actual para pacientes con diagnóstico establecido de SQT3.

En cuanto a la valoración prenatal, podemos sospechar SQT1 cuando encontramos en la ecocardiografía fetal un feto con frecuencia cardíaca inferior a 120 lpm de forma mantenida, una vez descartadas otras causas (anomalías del sistema nervioso central, tratamiento materno con betabloqueantes, tono vagal excesivo, hidrops fetalis, retardo del crecimiento intrauterino).

El tratamiento habitualmente recomendado son los betabloqueantes, sobre todo en SQT1 y SQT2. En los pacientes con SQT3 estaría indicada de entrada la colocación de un marcapasos o de un desfibrilador implantable, asociado en ocasiones con simpatectomía.

Referencias de interés

- Brugada R; Brugada J; Brugada P. Genética y arritmias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(4):432-7.
- Castro-García FJ; Escudero-Cárceles F, Serrano-Robles M, Mondéjar-López P, Guía-Torrent JM. Síncopes y antecedentes de muerte súbita. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(2):185-186.
- Dumaine R; Antzelevitch C. Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:36-42.
- Hofbeck M; Ulmer H; Beinder E; Sieber E; Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart* 1997;77:198-204.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J*. 1957; 54: 59-68.
- Karp JM; Moss AJ. Dental treatment of patients with long QT syndrome. *J Am Dent Assoc* 2006;137(5):630-7.
- Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002;112:58-66.
- Khan IA. Long QT syndrome: Diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
- Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG-T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;92(10):2929-34.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Arritmie cardiache rare dell'eta pediatrica, II: accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. *Clin Pediatr*. 1963; 45: 656-683.
- Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259:39-47.
- Schwartz PJ; Priori SG; Spazzolini C; Moss AJ; Michael VG; Napolitano C; et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1): 89-95.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993;88:782-4.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 378-390.
- Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovascular Research* 2005;67:347-356.
- Shimizu W; Aiba T; Antzelevitch C. Specific Therapy Based on the Genotype and Cellular Mechanism in Inherited Cardiac Arrhythmias. Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. *Curr Pharm Des* 2005; 11(12): 1561-72.
- Splawski I; Shen J; Timothy KW; Lehmann MH; Priori S; Robinson JL et al.; Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1178-85.
- Vyas H; Hejlik J; Ackerman M. 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.
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964; 54: 103-106.