



El síndrome de QT Largo

Juan Marques¹.

Iván Mendoza².

Federico Moleiro³.

¹Cardiólogo

²Cardiólogo

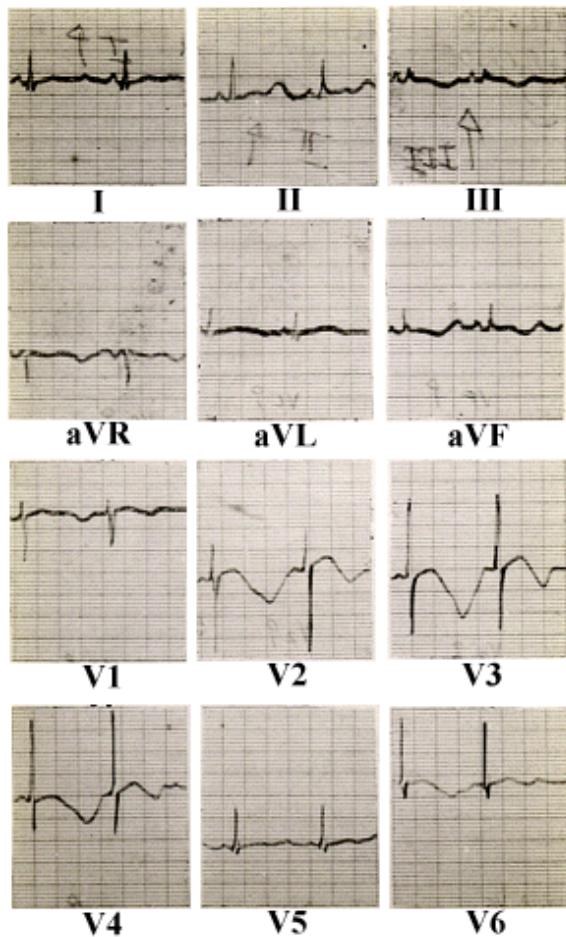
³Cardiólogo

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad familiar caracterizada por prolongación anormal de la repolarización que se representa electrocardiográficamente como prolongación del intervalo QT, que se acompaña de alto riesgo de taquiarritmias ventriculares malignas frecuentemente, pero, no siempre disparadas por situaciones de alto nivel adrenérgico como la actividad física y el stress emocional (1).



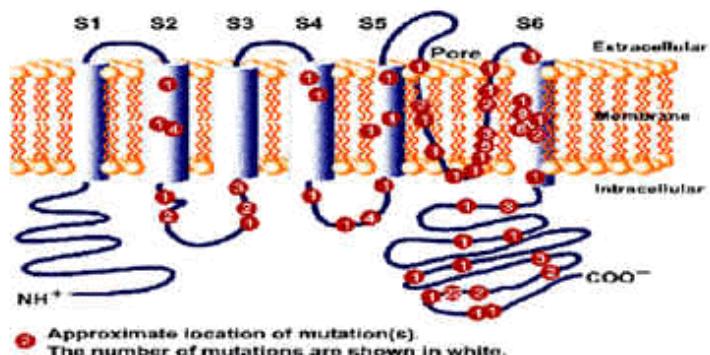
Historia

Langen y Nielsen reportaron en 1957 los primeros casos de sordera asociado con prolongación del QT y muerte súbita (2). Fraser y col (3) señalan que aparentemente los primeros casos de este síndrome de Lange-Nielsen fueron descritos por Meissner en 1956 (4) en un libro sobre "sordomudos", donde narra la historia de una joven niña sordomuda, que fue llamada ante el director de la escuela por una ofensa menor y cayó muerta instantáneamente. Los padres no se sorprendieron porque habían perdido otros 2 hijos sordomudos en situaciones de miedo y rabia. Romano en 1963 (5) reportó los primeros casos de arritmia ventricular asociado con QT largo sin sordera, lo cual los diferenciaba del síndrome de Lange-Nielsen. En 1964, Ward (6) reportó el caso de dos hermanos con síncope debido a fibrilación ventricular que mostraban prolongación anormal del intervalo QT. La madre aún cuando asintomática tenía también QT prolongado, con una hermana con historia de síncope y muerte súbita a la edad de 30 años.

BASES GENÉTICAS

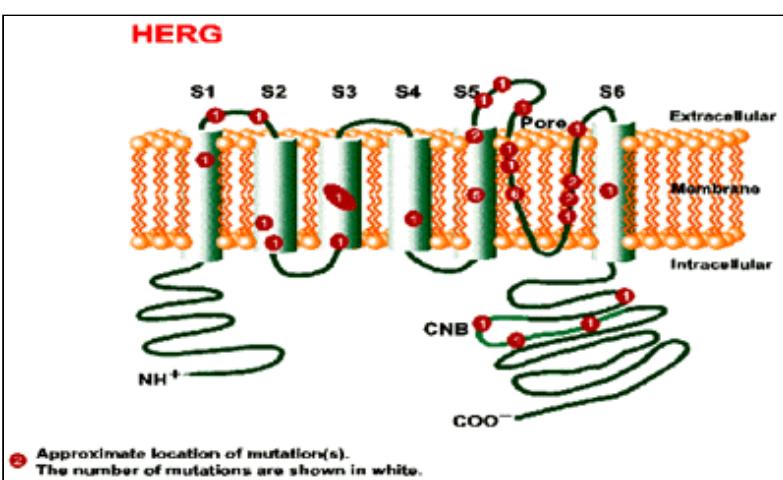
El síndrome de QT largo congénito es causado por la mutación de al menos 5 locus genéticos de canales iónicos ubicados en los cromosomas 3,4,7,11 y 21 (7-8) . La mutación del gen del canal de sodio y 3 genes de canales de potasio han sido identificados , siendo reportados hasta ahora más de 120 mutaciones (9) :

KCNQ1 (KvLQT1)



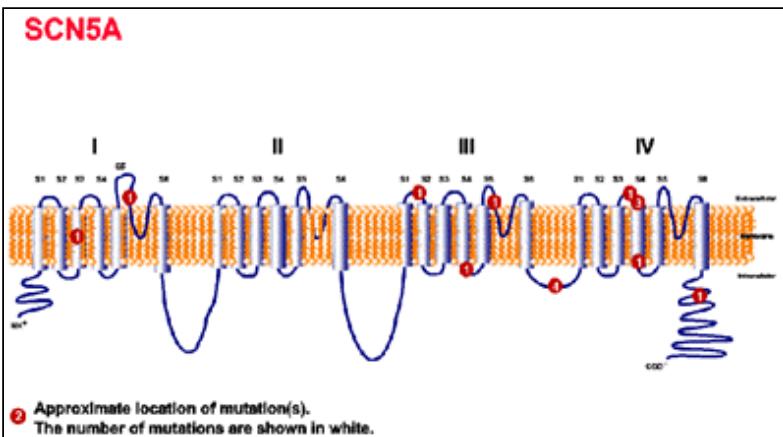
Mutación del gene KCNQ1 ,en el cromosoma 11p15.5 (LQT1) , si es homocigótica produce el síndrome de Langen Nielsen, si la mutación es heterocigótica produce el síndrome de Romano Ward . KCNQ1 codifica una proteína del canal de potasio Iks , que interactua con otro pequeño canal de potasio el Mink para formar el canal de potasio Iks . Las mutaciones de éstos, originan pérdida en la función del canal . Esta es la variante más frecuente.

HERG

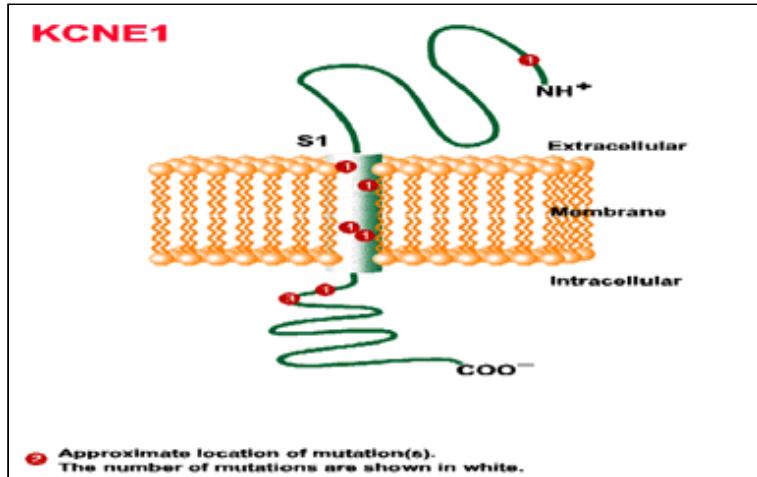


Mutación del gen HERG (LQT2) en el cromosoma 7q35-36 .. HERG (LQT2) codifica al canal Ikr de potasio , produciendo su mutación una pérdida de la función del canal . Un aumento de la concentración plasmática de potasio puede originar aumento en la salida de potasio y acortar efectivamente el QT en pacientes con esta mutación

SCN5A



Mutación del gen SCN5A (LQT3) en el cromosoma 3p21-24 . El SCN5A codifica el canal cardíaco de sodio por lo cual, su mutación origina una fase tardía de inactivación con resistencia de la pared celular a corrientes de entrada . La mutación origina un aumento de la función del canal INa . El Mexiletine , un bloqueante de canales de sodio, es eficaz en acortar el QT en pacientes con esta alteración aún cuando su administración no excluye el uso de betabloqueantes



Mutación del gen MinK (LQT5) en el cromosoma 21q22 codifica una subunidad del canal Iks.

El gen del LQT4 no ha sido identificado.

. Existen tres variantes del SQTL congénito :

- Síndrome de Lange-Nielsen con SQTL y sordera
- Síndrome de Romano Ward que no se acompaña de sordera
- Pacientes con síncope o muerte súbita con SQTL pero sin historia familiar

El síndrome de Langer-Nielsen se transmite de manera autosómica recesiva , pudiendo los familiares portar la alteración aún siendo asintomáticos.

El síndrome de Romano Ward es autosómico dominante

Zareba y col (10) demostraron que el genotipo del síndrome de QT largo influye en el curso clínico . El riesgo de eventos cardíacos (síncope , muerte súbita) es mayor en los pacientes con mutaciones LQT 1 o LQT2 comparado con el grupo de pacientes LQT3 , sin embargo, cuando se presenta alguna manifestación clínica en grupo LQT 3 el porcentaje de eventos fatales es mayor que en los otros grupos . La posibilidad de muerte durante un evento cardiovascular en el grupo LQT3 es de 20 % , siendo de 4 % en los otros grupos.

Priori y col (7)sugieren que pudiese existir diferente penetración de acuerdo al grado de mutación del KVLQT1 en la población general, lo cual pudiese explicar la sensibilidad a arritmias ventriculares inducidas por medicamentos en la población general. En otro estudio el mismo Priori (11) muestra que la penetración no siempre es alta (alrededor de 90%) como se planteaba normalmente , sino, que en algunas familias la penetración es baja (25%) . Estos pacientes pueden presentar una alta predisposición a arritmias ventriculares aún con QT normal , por lo cual, en familiares de pacientes con QT largo deberá realizarse una evaluación completa y no sólo una evaluación clínica para establecer su riesgo.

FISIOPATOLOGÍA

Se han planteado tres hipótesis sobre la fisiopatología del SQTL (12):

1.- Desbalance adrenérgico

2.- Alteración miocárdica intrínseca

3.- Acortamiento inadecuado del QT durante incrementos de la frecuencia cardíaca

Desbalance adrenérgico

La aparición de síntomas asociado con episodios de ansiedad , stress o ejercicio sugieren que el sistema adrenérgico juega un papel importante en el síndrome . Por otra parte , el bloqueo o ablación del núcleo estrellado izquierdo produce disminución del QT , mientras que la del la ablación del núcleo estrellado derecho produce alargamiento del QT . Vincent (13) encontró una frecuencia cardíaca en reposo , significativamente menor en recién nacidos y en menores de 3 años con síndrome de Romano Ward cuando se comparaban con el grupo control , lo cual, no ocurría en niños mayores de 3 años ni en adultos , interpretando éstos resultados como originados por una deficiencia simpática derecha que se manifestaría en edades muy tempranas donde el tono simpático es alto y contribuye de manera significativa a la frecuencia cardiaca en reposo, pero no tendría manifestación clínica a mayor edad donde el control de la frecuencia cardíaca es predominantemente parasimpático .. Gohl y col (14) evaluaron la hipótesis del desbalance adrenérgico por medio de cintigrafía de la vía eférente cardíaca simpática con I-123-MIBG , utilizando la tomografía de emisión de positrones (SPECT) . Los resultados evidenciaron una distribución uniforme del marcador en los voluntarios sanos , mientras que en los pacientes con síndrome de QT largo y arritmia ventricular tipo torsades des pointes se observó reducción o desaparición del marcador en la pared inferior e inferoseptal del ventrículo izquierdo , refiriendo los autores esto como desnervación miocardica simpática congénita . Zipes (14) plantea que el problema no se encuentra en una mayor actividad del ganglio izquierdo o derecho , sino que el ganglio del lado izquierda inerva la mayoría del miocardio ventricular siendo el contenido de norepinefrina mayor en el ventrículo izquierdo . En base a esto , la estimulación del ganglio izquierdo produciría una mayor liberación de norepinefrina , lo que sería, la base arritmogénica real , más que un desbalance entre el ganglio derecho e izquierdo . La presencia de post-potenciales tempranos originados por alteraciones en el funcionamiento de los canales iónicos sería el sustrato para que un aumento de norepinefrina pudiese originar aumento en la amplitud de estos potenciales y así originar arritmias ventriculares. En base a éstas teorías ,se ha utilizado la ablación del núcleo estrellado izquierdo como tratamiento . Debido a la posibilidad de que la inervación cardíaca pudiese tener un papel relevante en le síndrome de QT largo , Till y col (15) realizaron un autotransplante cardíaco en un niño de 5 años con el fin de lograr la denervación cardíaca , sin embargo, no resultó exitoso y el niño continuó. presentando cuadros sincopales y muerte súbita originados por torsades des pointes . Este caso parece evidenciar que el problema no se encuentra en la enervación cardíacas simpática , sino en la propia célula miocardica , aún cuando la aparición de síntomas relacionados con episodios de descarga adrenérgica parecen mostrar el papel de disparador del sistema simpático.

La estimulación alfa , por otra parte , ha demostrado importancia en las arritmias relacionadas con isquemia , sin embargo su importancia en otras situaciones clínicas no ha sido claramente demostrada . El boqueo de los receptores alfa-1 ha demostrado disminuir la prolongación del

potencial de acción , la aparición de post-potenciales y arritmias ventriculares , por lo cual la posibilidad de utilizar bloqueantes alfa en los pacientes con sind de QT largo está planteada (14).

Alteración miocárdica intrínseca (12)

La alteración del intervalo QT y la arritmia ventricular polimórfica pueden ser inducidas por drogas o por desbalance electrolítico. Un hallazgo común es la reducción en la corriente de salidad de potasio (k) que resulta de una menor conductancia al k . La reducción de la conductancia al k puede ocurrir por acción bloqueante directa de drogas como la quinidina , por disminución del calcio intracelular (ej : hipocalcemia) o disminución del k extracelular . Debido a que el potasio es responsable de la mayoría de la corriente durante la diastole , una reducción de la conductancia a este ión llevará consigo a un aumento de la resistencia de entrada a la membrana , la cual al aumentar origina una mayor excitabilidad de la membrana . Por otra parte, debido a que el potasio en especial la corriente rectificadora I_K contribuye a la salida de corriente durante la fase 2 y 3 del potencial de acción , su disminución facilita la aparición de post-potenciales tempranos.

La alternancia de la onda T parece estar relacionada con alteraciones del potencial de acción de las células miocárdicas y no de las células epicárdicas o endocárdicas , ésta alteración originaría un aumento en la dispersión de la repolarización durante latidos alternos y el potencial desarrollo de torsades des pointes. Ésta alternancia eléctrica parece relacionarse con un incremento del Calcio intracelular (17) liberado por el retículo sarcoplásmico , ya que ésta alteración logra eliminarse desde el punto de vista experimental con la administración de un bloquante de retículo sarcoplásmico como la rianodina o con depleción de calcio del retículo sarcoplásmico .

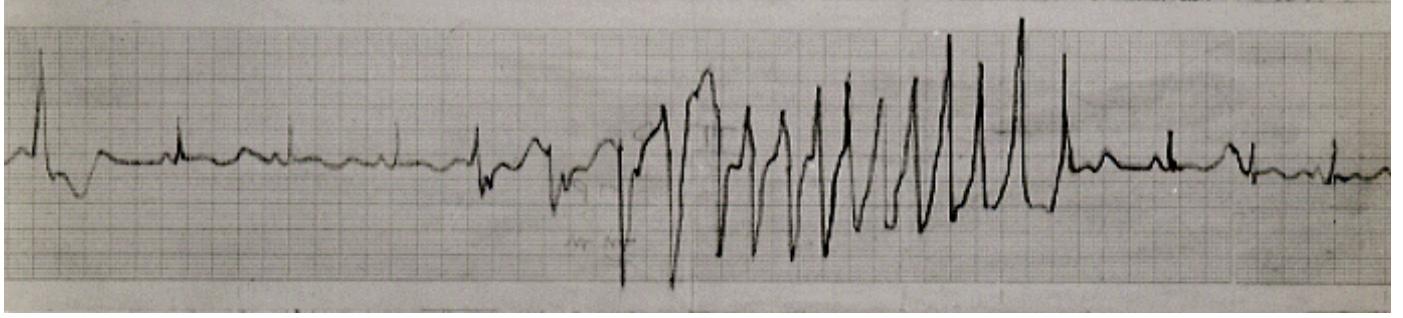
Acortamiento inadecuado del QT durante incrementos de la frecuencia cardíaca (18)

Esta hipótesis ha sido planteada por Attwell y Lee (10), quienes se basan en un conocido hecho ECG de que en los pacientes con SQTL cuando ocurre aumento de la frecuencia cardíaca no se produce una reducción rápida de la duración del intervalo QT , lo cual facilitaría la aparición arritmias ventriculares. Las evidencias actuales no parecen demostrar que éste sea el mecanismo primario del SQTL.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ECG

La presentación clínica típica del SQTL es la aparición de síncope o muerte súbita , precipitada por stress emocional o físico en una persona joven con prolongación del QT en ECG de superficie . Por supuesto que la principal característica del SQTL es la prolongación del QT . Si el QTc es mayor de 480 msec en mujeres o de 479 msec en hombres es muy probable el diagnóstico de SQTL . Sin embargo , alrededor de un 12 % de los pacientes con gen de QT largo tienen un QTc < 440 msec. Otras alteraciones ECG son :

- Alternancia de la onda T ,
- Pausas sinusales mayores a 1.2 seg, seguidas de un rápido regreso a la frecuencia de base . No se relacionan con arritmia respiratoria.
- Alteraciones en la morfología de la onda T : bifásica , bífida o con melladuras.
- Frecuencia cardíaca baja para la edad.



Moss y col (19) evidenciaron que existen diferentes patrones de la onda T y del intervalo Qt que se relacionan con las diferentes alteraciones cromosómicas (ver tabla 1) en comparación con grupo control .Los pacientes con mutaciones SCN5A relacionadas con el cromosoma 3 y alteraciones del canal de sodio presentan un QT prolongado con una onda T de aparición tardía con una duración y amplitud normal . Los que presentan alteraciones en el cromosoma 7 presentan T aplanadas y de baja amplitud , mientras que los pacientes con alteración en el cromosoma 11 presentan ondas T de duración aumentada. Estas alteraciones aun cuando no son 100 % diagnósticas, permiten tener cierta orientación sobre la el posible cromosoma afectado.

	Cromosoma 3	Cromosoma 7	Cromosoma 11
Inicio QT msec	112(18)	62(22)	58(15)
Pico QT msec	101(13)	68(16)	85(11)
QTc msec	111(14)	72(17)	86(12)
Duración T	-5(15)	10(19)	30(14)
Amplitud T mV	0.02(0.05)	-0.12(0.06)	0.01(0.04)

Tabla 1.- Diferencias promedio de parámetros de repolarización entre familiares con SQTL y grupo control (familiares sin SQTL).

Otra alteración que se puede presentar es la alternancia de la onda T (AOT) , fenómeno caracterizado por alteración latido a latido de la morfología , amplitud y polaridad de la onda T.

Vincent y col (20)analizaron 199 miembros de familias con SQTL , encontrando que el 63% tenían historia de síncope y un 5 % historia de muerte subita (1) .En otras series se reporta hasta un 10-15 % de muerte súbita en estos pacientes (21). La causa del síncope y muerte súbita es la torsades des pointes (21). La secuencia de torsades des pointes pausa dependiente ocurre así (22) :

1. Un latido prematuro origina una pausa post-extrasistólica.
2. El latido sinusal que sigue a la pausa muestra marcados cambios en la ondas T-U comparado con la con cualquier extrasístole subsecuente
3. La nueva extrasístole origina una nueva pausa que es seguida por cambios más bizarros en T-U que generan torsades des pointes. El latido prematuro acoplado al ritmo de base es debido a actividad subendocárdica focal (23).

Existen dos mecanismos descritos en el origen de la torsades des pointes asociada a SQTL (23) :

- a. La secuencia corto-largo es debido a un bigeminismo unifocal estable. La aparición de un segundo foco de actividad subendocárdica altera el patrón de repolarización del primer foco

- para iniciar la excitación re-entrante
- b. La secuencia corto-largo es debida a pequeños enlentecimientos en uno o más ciclos precedentes que resultan en alteraciones del patrón espacial de repolarización, clave para el fenómeno de re-entrada.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Swartz (24) ha propuesto una evaluación por puntos con el fin de facilitar el diagnóstico del SQTL.

Criterio	Puntos
ECG	
QTc	
> 480 msec	3
460-470 msec	2
450 msec (hombres)	1
Torsades des Pointes	2
Alternancia Onda T	1
T Mellada en 3 Derivaciones	1
Baja F.C. para la Edad	0.5
Historia Clínica	
Síncope con stress	2
Síncope sin stress	1
Sordera Congénita	0.5
Historia Familiar	
Familiares con Sind. QT Largo	1
Muerte Súbita en familiares directos < 30 años	0.5

Score

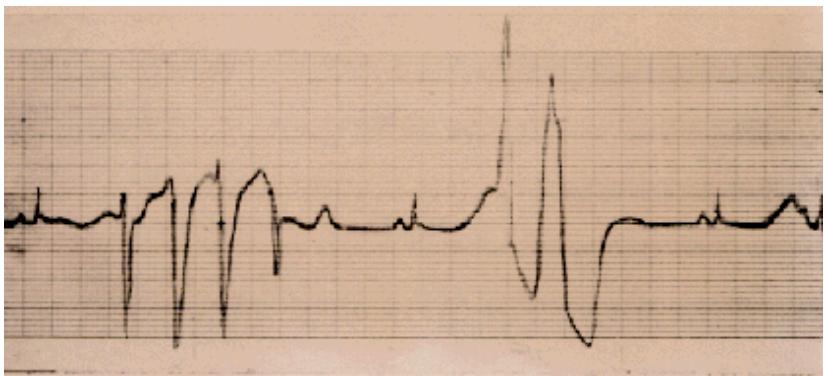
- < 1 Punto Baja probabilidad
- 2-3 Puntos Probabilidad intermedia
- 4 Puntos Alta probabilidad de SQTL

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS

Mecanismos de las arritmias (12)

Aún cuando la base exacta de las arritmias ventriculares en el SQTL , no ha sido totalmente aclarada existen varias hipótesis :

- 1.- Dispersión de la refractariedad.
- 2.- Post-potenciales tempranos.
- 3.- Post-potenciales tardíos.



Dispersión de la refractariedad

De acuerdo a esta hipótesis, las arritmias son favorecidas por una falla de homogeneidad en la repolarización en diferentes zonas del corazón . Ésta dispersión pudiese ser exacerbada por la no homogeneidad en la liberación de catecolaminas secundaria a las alteraciones autonómicas. En base a este mecanismo , la re-entrada tendría un papel primordial en la génesis de las arritmias en el SQTL, sin embargo, las arritmias ventriculares en el SQTL son muy difíciles de inducir con estimulación programada , lo cual sugiere que el mecanismo de re-entrada no es el principal.

Post-potenciales tempranos

Las alteraciones de conductancia a potasio que ocurren en los pacientes con SQTL favorecen la aparición de post-potenciales (ver etiología). Por otra parte, la frecuencia cardíaca baja que se observa en la mayoría de los pacientes con SQTL también favorece la aparición de post-potenciales tempranos , los cuales han sido demostrados en múltiples estudios in vivo.

Post-potenciales tardíos

Jackam y col (25) han sugerido que aún cuando los post-potenciales tempranos explican muy bien la génesis de arritmias ventriculares en el SQTL adquirido , en la forma congénita del mismo el mecanismo parece ser post-potenciales tardíos . En la actualidad se aceptan ambos mecanismos como posibles en la génesis de arritmias ventriculares en el SQTL.

De acuerdo a El-Sharif y col (23) deberá existir el sustrato y el disparador para que se produzca la torsades des pointes . El inicio de la torsades des pointes será determinado por la presencia de focos de ritmo bigeminado en presencia de un aumento de la dispersión de la repolarización (23).

TEST INDUCTORES

Evaluación de test inductores

Los desencadenantes de arritmias ventriculares más frecuentemente descritos son estados que implican descarga adrenérgica (ansiedad , miedo , etc.) , sin embargo, se ha reportado que sonidos fuertes como un reloj despertador puede ser suficiente para desencadenar las arritmias ventriculares (12).

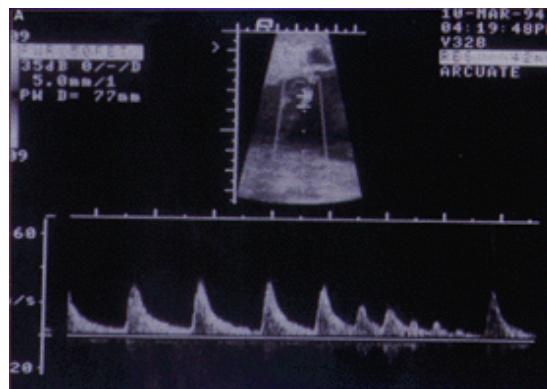
Mitsutake (26) encontraron que la maniobra de valsalva origina una mayor prolongación del QT en pacientes con síndrome de QT largo que en el grupo control, pudiendo llevar a alternancia de la

onda T y salvias de taquicardia ventricular . El propranolol suprime el efecto de la maniobra de valsalva , por lo cual, puede ser usado para evaluar el riesgo de arritmia ventricular y la eficacia de la medicación . Yoshinaga y col (27) evaluaron niños con síndrome de QT largo sin historia familiar de esta condición , realizándoles inmersión de la cara en agua fría . Los niños con QT largo presentaron un aumento significativo del QT en comparación con el grupo control con inducción de alternancia y melladuras en la onda T . En los pacientes que presentan ésta alteración se sugiere no nadar en agua fría o evitar los baños con agua fría aún cuando no existe un seguimiento de los mismos para confirmar esto como factor de riesgo.

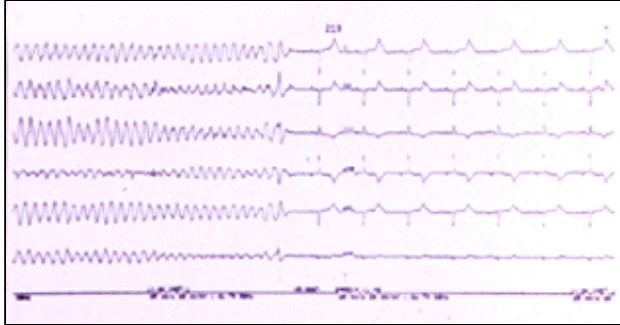
MUERTE SÚBITA INFANTIL

SQTL en recién nacidos : Impacto de la muerte súbita infantil

En Inglaterra se presenta una tasa de 0.63 muertes súbita infantiles por cada 1000 nacidos vivos (28) . La incidencia de muerte súbita infantil ha disminuido si tomamos en cuenta que hace diez años era 2.3 por cada 1000 nacidos vivos. Sin embargo, existen aún factores que no conocemos claramente con el fin de evitar su aparición.



Se ha reportado un caso de taquicardia ventricular intermitente en un feto durante la gestación , cuya madre sufre de síndrome de QT largo (29) , posterior al nacimiento el bebe evidencio la presencia de QT largo. En un importante estudio Shwartz y col (30) analizaron 333034 ECG tomados entre el tercer y cuarto día de vida de recien nacidos entre los años 1976-94 para medir el QT y realizaron el seguimiento al año. Durante este período ocurrieron 34 muertes: 24 por muerte subita infantil , de los cuales 12 presentaban QTc de mayor duración que los que murieron por otras causas (435 ± 45 mseg vs 393 ± 24 mseg) o que el grupo sobreviviente (400 ± 20 mseg) . Ninguno de los casos que sobrevivieron o que fallecieron por otras causas presentaban QT largo . El riesgo relativo de muerte súbita infantil con QTc > 440 mseg es de 41.3 (95 % intervalo confidencia 17.3 a 98.4) lo cual, es mucho más elevado que el producido por los factores clásicos como la madre fumadora. En teoría los niños con SQTL podrían beneficiarse con la administración cuidadosa de betabloqueantes. Hofbeck y col (31) sugieren que la presencia de bradicardia en un feto sin otra evidencia de patología cardíaca deberá hacer sospechar de SQTL , debiendo realizarse ECG y valoración completa familiar en estos niños.



SQTL IDIOPÁTICO

Manejo actual del SQTL Idiopático

El tratamiento del SQTL no es sencillo ya que lo que está en juego es la posibilidad de muerte súbita del paciente . En este momento se acepta el siguiente esquema (32,33) :

- Los betabloqueantes son el tratamiento de primera elección (propanolol o nadolol).
- Si están contraindicados los betabloquenates : denervación cardíaca simpática izquierda.
- En caso de evidencia de bradicardia o arritmias malignas inducidas por pausas : Marcapaso y bloqueo.
- Si falla la terapia triple (Marcapaso + betabloqueantes + denervación) :
 1. Colocación de desfibrilador implantable.
 2. Intentar terapia experimental con bloqueantes de entrada de calcio tipo pentisomide o alfabloqueantes.
 3. En casos especiales con frecuencia cardíaca alta a pesar de la denervación y betabloqueantes, se puede plantear la denervación del lado derecho.

El primer reporte en el mundo de uso de Marcapaso como tratamiento con el fin de aumentar la frecuencia cardíaca y así disminuir la duración del QT fue realizado por un grupo de médicos Venezolanos encabezados por el Dr. Medina en 1983 (34).

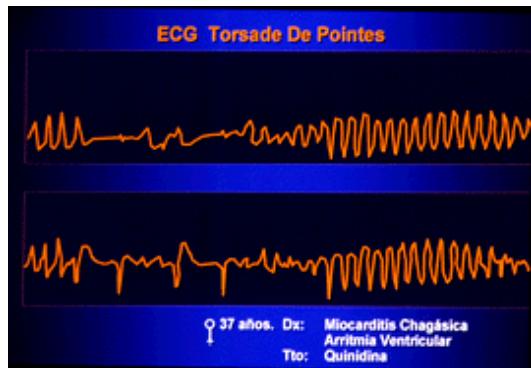
Cuando se utiliza marcapaso la frecuencia cardíaca deberá mantenerse por encima de 80 x para así lograr la disminución de la duración del QT (35). Aún cuando el parámetro de frecuencia cardíaca parece ser el principal en el control del marcapaso en síndrome de QT largo congénito , aún no está claro la modalidad óptima . Basados en que el inicio de las arritmias ventriculares tipo torsades de pointes es pausa dependiente en este síndrome , Viskin y col (35)han sugerido un algoritmo de "regulación de la frecuencia cardíaca". Cuando ésta modalidad se programa cada RR (marcapaseado o no) es tomado como referencia para el próximo RR y el próximo RR no puede variar más que un determinado % pre-establecido tanto hacia arriba como hacia abajo en la frecuencia cardíaca, con lo cual se logra evitar la aparición de arritmia ventricular.

La colocación del desfibrilador implantable está indicada cuando se presentan arritmias ventriculares frecuentes o en pacientes de alto riesgo (36).

SQTL POR DROGAS

SQTL inducido por drogas

Cuando un medicamento induce prolongación del QT es potencialmente capaz de originar torsades des pointes. Desde el año 1922, Gallaverdin (37) describió por primera vez una taquicardia ventricular caracterizada por paroxismos ventriculares con rotación cíclica progresiva de la punta del QRS alrededor de una línea de base imaginaria que fue posteriormente denominada torsades des pointes por Dessertenne (38). En 1978 se publicó el primer reporte en Español, por nuestro grupo de una serie consecutiva de 43 pacientes con esta arritmia (39).



Se ha postulado que los casos de inducción de prolongación del QT por medicamentos son mediados genéticamente como expresión de formas "frustas" de sindrome de QT largo congénito (11). Estudios recientes han identificado un gran número de individuos con mutaciones "silentes" de los genes del SQTL (10-11). Éstos individuos cuya alteración genética no es suficiente para prolongar el QT, serían más sensibles a drogas que afecten las corrientes de potasio, pudiendo entonces llevar a prolongación del QT y arritmias ventriculares.

INTERACCIÓN DE MEDICAMENTOS

Implicaciones en la interacción de medicamentos

Existen gran número de medicamentos que pueden producir prolongación del QT en especial cuando existe alguna alteración genética de base (11), por tal motivo éstos medicamentos NO deberán ser utilizados por pacientes con SQTL. En la tabla adjunta se encuentran los de usos más común :

Clase Terapéutica	Principio activo
Anestésicos/Antiasmático	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina
Antihistamínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Terfenadina • Astemizol • Difenhidramina
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina • Trimetropin-sulfametoxzazol • Pentamidina
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Quinidina • Procainamida

	<ul style="list-style-type: none"> • Disopiramida • Sotalol • Amiodarona
Hipolipemiantes	<ul style="list-style-type: none"> • Probucol
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Cisapride
Antimicóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazol • Fluoconazol • Itraconazol
Psicotrópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina • Derivados Fenotiazínicos • Haloperidol • Risperdina • Pimozide
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • Indapamida

¿A QUIÉN EVALUAR?

¿A quién se debería realizar evaluación genética en el SQTL? (1)

Los cardiólogos se encuentran con tres tipos de situaciones clínicas :

1. Pacientes con diagnóstico claro, basado en los criterios clínicos En este caso la evaluación genética no sería necesaria ya que el cardiólogo ya dispone de los datos necesarios para iniciar la terapia. A pesar de ésto, una evaluación genética pudiese tener cierto valor ya que de acuerdo al gen modificado se pudiesen establecer ciertas normas terapéuticas (ej : uso de bloqueantes de canales de sodio),sin embargo, aún en estos casos, el tratamiento deberá ser iniciado con betabloqueantes.
2. Pacientes con sospecha del diagnóstico pero con criterios clínicos no definitivos En este caso la evaluación genética será de gran utilidad para establecer el diagnóstico, sin embargo, la falla para identificar la mutación genética no excluiría por completo el diagnóstico ya que existen un pequeño número de mutaciones que aún no han sido identificadas.
3. Familiares aparentemente asintomáticos de pacientes con SQTL En estos casos la evaluación genética será extremadamente útil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Priori S, Barhanin J , Hauer R et al . Genetic and Molecular basis of Cardiac arrhythmias: Impact on clinical management . Parts I and II . Circulation 1999;99:518-528.

2. Jervell, A.; Lange-Nielsen, F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 54: 59-68, 1957.
3. Fraser, G. R.; Froggatt, P.; Murphy, T. : Genetical aspects of the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiographic abnormalities). *Ann. Hum. Genet.* 28: 133-157, 1964.
4. Meissner, F. L. : *Taubstummheit und Taubstummenbildung*. Leipzig and Heidelberg , 1856.
5. Romano, C.; Gemme, G.; Pongiglione, R. : Aritmie cardiache rare dell' eta pediatrica. II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. (Presentazione del primo caso della letteratura pediatrica Italiana.) *Clin. Pediat.* 45: 656-683, 1963.
6. Ward, O. C. : A new familial cardiac syndrome in children. *J. Irish Med. Assoc.* 54: 103-106, 1964.
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al . A recessive variant of the Romano-Ward long QT syndrome . *Circulation* 1998;97(24):2420-5.
8. Wang Q, Chen Q, Towbin JA . Genetics , molecular mechanisms and management of long QT syndrome. *Ann Med* 1998; 30(1):58-65.
9. Vincent GM , Timothy K , Fox J , Zhang L . The inherited long QT syndrome : From Ion channel to bedside . *Cardiov research* 1999;7(1):44-55.
10. Zareba, W.; Moss, A. J.; Schwartz, P. J.; Vincent, G. M.; Robinson, J. L.; Priori, S. G.; Benhorin, J.; Locati, E. H.; Towbin, J. A.; Keating, M. T.; Lehmann, M. H.; Hall, W. J.; International Long-QT Syndrome Registry Research Group : Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *New Eng. J. Med.* 339: 960-965, 1998.
11. Priori SG , napolitano C , Schwartz PJ . Low penetrance in the long QT syndrome : clinical impact. *Circulation* 1999;99(4):529-33.
12. Schwartz PJ , Locati E , priori SG , Zaza A . The long QT syndrome . *Cardiac electrophysiology*. 1990, WB Saunders Company , pg 589-605.
13. Vincent GM . The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 1986;112:61-64
14. Gohl, K.; Feistel, H.; Weikl, A.; Bachmann, K.; Wolf, F. : Congenital myocardial sympathetic dysinnervation (CMSD)--a structural defect of idiopathic long QT syndrome. *PACE* 14: 1544-1553, 1991.
15. Zipes DP, Miyazaki T. The autonomic nervous system and the heart. *Cardiac electrophysiology*. 1990,WB Saunders Company , pg325-328.
16. Till, J. A.; Shinebourne, E. A.; Pepper, J.; Camm, A. J.; Ward, D. E. : Complete denervation of the heart in a child with congenital long QT and deafness. *Am. J. Cardiol.* 62: 1319-1321, 1988.
17. Shimizu W. Antzelevitch C . Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 1999;99(11):1499-507.
18. Lee JA, Attwell D. A cellular basis for the primary long Qt syndromes. *Lancet* 1988;1:1136-8.
19. Moss A, Zareba W, Benhorin J et al . ECG T wave patterns in genetically distinct forms of the ehreditary long QT syndorme . *Circulation* 1995;92:2929-34.
20. Vincent GM , Tomothy KW , Leppert M , Keating M . The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Eng J Med* 1992;327(12):846-52.
21. Vincent GM , Timothy K , Fox J , Zhang L . The inherited long QT syndorme : From Ion channel to bedside . *Cardiov research* 1999;7(1):44-55.
22. Locati EH, Maison-Blanche P , Dejode P et at. Spontaneous sequences of onset of torsedes des pointes in patients with acquiered prolonged repolarization:quantitative analysis of Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1564-75.
23. El-Sherif N, Caref E, Chinushi M, Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrthymias in the long QT syndrome. *JACC* 1999 ; 33:1415-23
24. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM , Crampton RS . Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993;88:782-4.

25. Jackman WM, Frifay KJ, Anderson JL et al . The long QT syndromes: a critical review , new clinical observations and a unifying hypothesis . Prog Cardiovasc Dis 1988;2:115-72.
26. Mitsutake, A.; Takeshita, A.; Kuroiwa, A.; Nakamura, M. : Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. Circulation 63: 1029-1035, 1981.
27. Yoshinaga M , Kamimura J , Fukushige T et al . Face immmmersion in cold water induces prolongation of the QT interval and T-wave changes in children with nonfamilial QT syndrome . Am J Cardiol 1999; May 15: 83(10)1494-7,A8.
28. Davies DP Long QT c interval as an important factor in sudden infant death syndrome Arch Dis Child 1999;80:105-7.
29. Yamada M , Nakazawa M, Momma K . Fetal Ventricular tachycardia in long QT syndrome Cardiol Young 1998 Jan ; 8 (1):119-22.
30. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome N Engl J Med 1998;338:1709-1714.
31. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E et al. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. Heart 1997;77:198:204.
32. Peter J Schwartz : Current Problems in cardiology : The Long QT Syndrome, Mosby , Vol 22 : 297-352:1998.
33. Moss Aj . Management of patients with the hereditary long QT syndrome. J cardiovasc Electrophysiol 1998;9(6): 668-74.
34. Medina V. Castellanos A,Portillo B et al . Management of tachyarrhythmias with dual-chamber pacemakers.pace.1983;6:333-345.
35. Viskin S, Fish R , Roth A, Copperman Y . Prevention of torsades de pointes in the congenital long QT syndrome. Use of a pause prevention pacing algorithm. Heart 1998;79:417-419.
36. Mirowski, M.; Reid, P. R.; Mower, M. N.; Watkins, L.; Gott, V. L.; Schauble, J. F.; Langer, A.; Heilman, M. S.; Kolenik, S. A.; Fischell, R. E.; Weisfeldt, M. L. : Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. New Eng. J. Med. 303: 322-324, 1980.
37. Gallavardin L. Extra-systolic ventriculaire a paroxysmes tachycardique opposes variable. Arch Mal Coeur 15:298,1922.
38. Dessertenne F . Laa tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variable. Arch Mal Coeur : 59:263;1966
39. Gómez J, Mendoza I , Moleiro F, Castellanos A. Taquicardia ventricular atípica . Torsades de Pointes . Memorias del IX Congreso Suramericano de Cardiología p.18;1979.