

Síndrome de QT corto. ¿Que debemos saber?.

Puesta al día

Gerardo Moreno*, Antonio Hernández Madrid, Concepción Moro Serrano**.**

*Unidad de Arritmias, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Posadas, Misiones, Argentina.

**Unidad de Arritmias, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

La relación entre la repolarización ventricular, expresada electrocardiográficamente en el intervalo QT, y las arritmias cardíacas letales ha sido claramente reconocida y aceptada desde la última mitad del siglo pasado. En primer lugar se evidenció la asociación entre el intervalo QT prolongado y el síncope, la muerte súbita abortada, y su nexa con las arritmias ventriculares, tales como las Taquicardias Ventriculares Polimórficas (Torsade de Pointes) y la Fibrilación Ventricular (FV)^{1,2}.

Posteriormente, en 1.993, cuando Algra et al. comunican por primera vez la asociación entre muerte súbita e intervalo QT < 400 ms³, se inicia el estudio de una nueva entidad en relación a los trastornos arrítmicos. El Síndrome de QT corto (SQTC) fue propuesto por primera vez formalmente por Gussak et al. en el año 2000⁴ como una nueva patología cardiológica congénita, y fue enfatizada su naturaleza familiar por Gaita et al⁵ en el año 2003 cuando reportaron la presencia de SQTC en seis pacientes de dos familias europeas no relacionadas que presentaban síncope, palpitaciones, parada cardíaca abortada e historia familiar de muerte súbita. Y finalmente, Brugada et al⁶ fueron los primeros en describir las mutaciones genéticas asociadas.

Actualmente se conocen muchas patologías relacionadas con los trastornos de los canales iónicos, llamadas "canalopatías", las cuales deben ser consideradas miocardiopatías primarias ya que se ajustan a la nueva definición propuesta por el Comité de Cardiología Clínica, Insuficiencia Cardíaca y Transplante de la American Heart Association⁷ que define como Miocardiopatía a un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica que usualmente (pero no invariablemente) exhiben dilatación o hipertrofia ventricular inapropiada y son debidas a una variedad de causas que frecuentemente son genéticas.

El SQTC representa una enfermedad del miocardio que genera disfunción eléctrica, y por tanto, puede ser considerado una miocardiopatía, y debería ser estudiado, estratificado, y tratado como tal.

DIAGNÓSTICO

Diagnosticar el SQTC no resulta una tarea sencilla, teniendo en cuenta que no fue fácil desde el punto de vista científico, determinar el límite inferior para considerar una repolarización acortada asociada a mayor riesgo de arritmias ventriculares letales.

Varios artículos publicados sobre SQTC basaron su diagnóstico en un intervalo QT corregido (QTc) menor de 300 milisegundos (ms) con una frecuencia cardíaca normal⁸. Desde el año 2.000 se propuso considerar un intervalo QTc corto cuando era menor a 350 ms, es decir, 2 desvíos estándar por debajo del valor medio establecido como normal, y se consideró intervalo QTc corto anormal cuando era inferior a 320 ms (<80 % del valor medio normal), por debajo del cual debe considerarse fuertemente la presencia del SQTC⁹.

Teniendo en cuenta las nuevas definiciones y clasificaciones de las cardiomiopatías propuestas por Maron et al, definiríamos al SQTC con las siguientes características clínico-electrocardiográficas: intervalo QT menor de 330 milisegundos, presencia de ondas T picudas, y elevado riesgo de muerte súbita⁷.

La frecuencia cardíaca modifica mínimamente o no modifica el intervalo QT de los pacientes con SQTC, pero se debe considerar que para el diagnóstico de intervalo QT corto, la frecuencia cardíaca del paciente en cuestión debe ser menor de 130 latidos por minuto, y preferiblemente, menor de 100 latidos por minuto. Esto es de suma importancia en los niños, ya que normalmente, su frecuencia cardíaca es alta incluso en reposo, y el SQTC es una posible causa de Muerte Súbita infantil¹⁰.

Siempre se deben descartar causas secundarias de acortamiento de la repolarización, como son la acidosis, el tratamiento con digitálicos, la hipertermia, y los trastornos hidroelectrolíticos como la hipercalcemia e hipercalcemia. También las catecolaminas y la acetilcolina pueden acortar el intervalo QT. Todas estas causas deben descartarse antes de pensar en un SQTC congénito.

Otras características electrocardiográficas de la repolarización que acompañan al intervalo QT corto son: un segmento ST muy corto e incluso ausente y unas ondas T angostas, picudas, de gran voltaje, y simétricas en derivaciones precordiales. También es posible observar una falta de adaptación (acortamiento) del intervalo QT con el aumento de la frecuencia cardíaca, y paradójicamente, en dos pacientes sintomáticos se observó acortamiento del intervalo QT con la disminución de la frecuencia cardíaca. El mecanismo fisiopatológico de estos cambios aún no está aclarado¹¹.

ASPECTOS GENÉTICOS

El SQTC es una entidad hereditaria autosómica dominante, y cuya primera alteración genética fue detectada por Brugada et al¹². La primera mutación hallada consistió en el reemplazo de un aminoácido (N588K) en la región loop S5-P del canal de potasio Ikr HERG (KCNH2). Esta mutación incrementa enormemente el número de canales Ikr, generando una abreviación heterogénea de la duración del potencial de acción y de la refractariedad, y a la vez, reduce la afinidad de los canales a los bloqueantes Ikr.

Posteriormente Bellocq et al demostraron que esta alteración era genéticamente heterogénea y podía ser causada también por una mutación en el gen KCNQ1¹⁰. En este trabajo identificaron una sustitución de g919c en el gen KCNQ1 que codifica para canales de potasio que afectan los canales de repolarización Iks.

Tanto la mutación del gen KCNH1 como la del KCNQ2 son la imagen en espejo del síndrome de QT prolongado 1 y 2.

Por último fue detectada por Priori et al., una tercera mutación asociada al SQTC, ligada a la mutación del gen KCNJ2, el cual codifica para la proteína responsable del canal Ikl.¹³ La simulación experimental de esta mutación muestra a nivel de la morfología del potencial de acción, una aceleración de la parte final de la repolarización¹⁴.

También fue hallada una asociación entre la Fibrilación Auricular (FA) y el SQTC, incluso el primer paciente con dicho síndrome fue descubierto debido a los múltiples episodios de fibrilación auricular que presentaba⁴. La FA puede ser el primer síntoma del SQTC, motivo por el cual, siempre será importante considerarlo en presencia de pacientes con FA solitaria. El acortamiento de los periodos refractarios junto al incremento de la dispersión de la repolarización conforman el sustrato del mecanismo de reentrada, el cual conduce en el tejido auricular a la FA, y en el ventricular a la FV y muerte súbita descritas en este síndrome de etiología genética⁸.

ESPECTRO CLÍNICO

Como en la mayoría de los trastornos arrítmicos de etiología genética, el cuadro clínico de presentación puede ir desde ser un hallazgo en pacientes asintomáticos, hasta incluso presentarse como muerte súbita.

Los pacientes con SQTC, al presentar una repolarización acortada y una dispersión de la misma, están expuestos a taquiarritmias que pueden generar desde simplemente palpitaciones, disnea, y mareos, como en el caso de la FA, hasta el síncope y/o muerte súbita, como ocurre con la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Tanto los episodios de FA como los episodios de síncope y/o muerte súbita, pueden presentarse a cualquier edad, incluso representan una de las causas de muerte súbita del recién nacido^{11, 15}.

Schimpf et al, resumen las características clínicas de 15 pacientes con SQTC, y destacan que la presentación de episodios sincopales, muerte súbita abortada, y muerte súbita, de dichos pacientes se produjo a una edad media de 35 años.¹¹

Es de destacar la elevada incidencia de FA en pacientes con SQTC, ya que considerando tanto la FA paroxística como la persistente, su incidencia alcanza el 70%, y dicha taquiarritmia representa el 53% de los síntomas de presentación del cuadro clínico.¹⁶

Tabla I.

SQTC y su correlación genética

SINDROME	LOCUS	GEN	Proteína y Subunidad	Anormalidad funcional
SQTC1	7q35	KCNH2	Kv11.1α	Ikr ↑ HERG
SQTC2	11p15.5	KCNQ1	Kv7.1 α	Iks ↑ KvLQT1
SQTC3	17q23	KCNJ2	Kir2.1 α	Ikl ↑

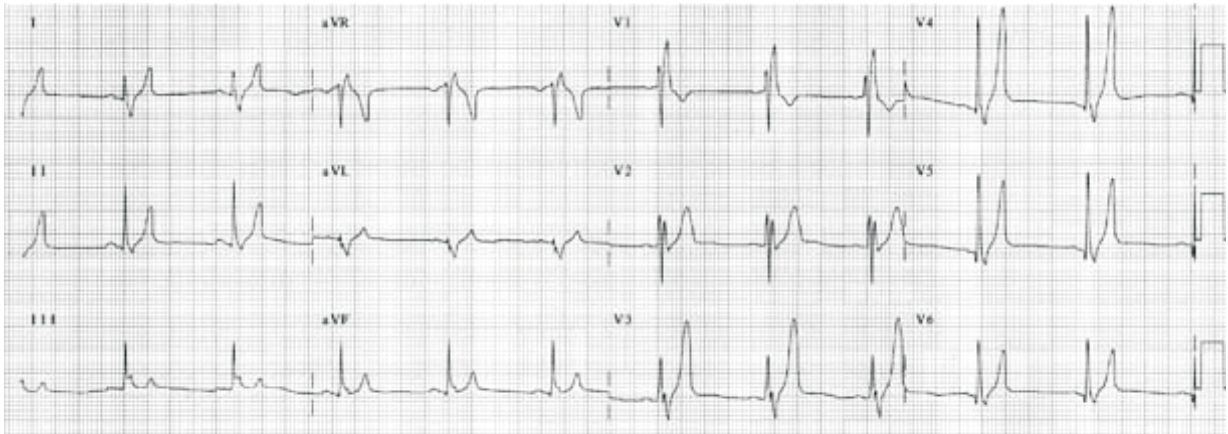


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones con las alteraciones típicas del SQTC: intervalo QT < 330ms, ausencia de segmento ST, ondas T picudas y altas.

EL ELECTROCARDIOGRAMA DEL SQTC

El electrocardiograma es la piedra fundamental en el diagnóstico del SQTC y presenta ciertas características que deben ser tenidas en cuenta.

En primer lugar, debemos recordar que hablamos de intervalo QT corto absoluto cuando es menor a 300 milisegundos, e intervalo QT corto corregido por la fórmula de Bazett cuando es menor de 330 milisegundos. Hay que considerar la frecuencia cardíaca del paciente a la hora de corregir el intervalo QT medido, ya que para realizar una medición adecuada su frecuencia cardíaca debe ser menor de 100 latidos por minuto, y preferentemente, menor de 80 latidos por minuto.

Además del intervalo QT corto, también se ha comprobado que la presencia de ondas T picudas, altas, y simétricas es un hallazgo habitual, aunque no se evidencie en todos los pacientes⁵. Respecto a la onda T, se ha observado que existe una relativa prolongación entre el pico y el final de la onda T, lo que representaría el incremento en la dispersión de la repolarización transmural, mecanismo fisiopatológico que facilitaría las arritmias por reentrada intramural, como se ha demostrado en un modelo animal experimental¹⁷.

También hay que destacar el reducido segmento ST e inclusive su ausencia en los pacientes con SQTC. Y por último, la falta de adaptación del intervalo QT a la frecuencia cardíaca, ya que en individuos normales, el intervalo QT disminuye con el incremento de la frecuencia cardíaca, fenómeno que no ocurre en los pacientes con SQTC, y que puede formar parte de las herramientas diagnósticas.

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

La valoración invasiva en los pacientes con SQTC, intenta demostrar la vulnerabilidad eléctrica a la que

están expuestos, por presentar una repolarización acortada. Los trabajos en los que se realizó estudio electrofisiológico, demostraron periodos refractarios efectivos muy cortos, tanto en la aurícula como en el ventrículo, con valores medios de 143 y 148 milisegundos respectivamente. En este grupo de pacientes, la inducibilidad de Taquicardia Ventricular y Fibrilación Ventricular fue del 91 %¹¹. También quedó evidenciada en el mismo estudio, la alta vulnerabilidad ventricular para la inducción mecánica (con catéteres) de TV/FV.

Otro estudio que valoró la inducibilidad de FV, comprobó que el 61 % de los pacientes con SQTC presentaron fácil inducción de dicha arritmia ventricular. En el mismo trabajo de investigación, se evidenció una sensibilidad del estudio electrofisiológico del 50 % para predecir FV¹⁸.

El periodo refractario del nodo aurículo-ventricular (AV) también ha sido estudiado, obteniéndose valores entre 210 y 440 milisegundos⁹.

OPCIONES TERAPÉUTICA DISPONIBLES

Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes con diagnóstico de Síndrome de QT corto, es poca la evidencia científica en relación a sus opciones terapéuticas. El Cardiodesfibrilador Implantable es la terapia con mayores posibilidades de reducir la incidencia de Muerte Súbita a la que están expuestos estos pacientes¹⁹, sin embargo, debe tenerse en cuenta su correcta programación para evitar las descargas inapropiadas por sobredetección de las ondas T altas y picudas, y por la elevada incidencia de FA.

En un número importante de pacientes, tales como los recién nacidos, infantes, o en pacientes sin accesibilidad a un dispositivo como el DAI, o en aquellos pacientes con repetidos choques por re-

currencia de TV/FV, se deben valorar las opciones farmacológicas.

Gaita et al²⁰ publicaron un trabajo comparativo de diferentes drogas antiarrítmicas en pacientes con SQTC, valorando entre ellas, flecainida, sotalol, ibutilida, y quinidina. La flecainida generó una leve prolongación del intervalo QT pero principalmente a expensas de un ensanchamiento del complejo QRS. La ibutilida no modificó el intervalo QT así como el Sotalol, que además fue el peor tolerado. Respecto a la hidroquinidina, fue el fármaco que obtuvo mejores resultados, tanto en lograr la normalización y reducción de la dispersión del intervalo QT y de las ondas T, como en la reducción de la inducción de TV/FV, por lo que se propone como una opción terapéutica en pacientes con SQTC e imposibilidad de implante de Cardiodesfibrilador.

Wolpert et al²¹, estudiaron el mecanismo de acción de este fármaco en pacientes con SQTC cuya alteración genética estaba presente en el gen KCNH2. En estos pacientes, observaron que la efectividad de este fármaco antiarrítmico de clase IA podía depender de la interacción con dos de los bloqueadores *I_{Kr}* y los diferentes estados de los canales *HERG*. La diferente afinidad de las drogas antiarrítmicas bloqueadoras de canales iónicos depende del estado de estos canales. Tanto el sotalol como la quinidina interactúan con el estado abierto de los canales *HERG*, y la interacción receptor-droga se cree estabilizada por la inactivación del canal. La gran afinidad de la quinidina por el estado abierto de los canales representa uno de los mecanismos responsables de acción de la misma. Por otra parte, su habilidad para bloquear los canales rectificadores tardíos de activación lenta *I_{Ks}*, favorece la normalización de la repolarización ventricular, prolongando el intervalo QT. Pero la disminución de la inducibilidad de TV/FV por parte de la quinidina se debe principalmente a la homeinización de la repolarización evitando así la reentrada intramural.

El mismo grupo de investigadores publicaron en el 2007, un estudio realizado en pacientes con SQTC asociado a trastornos en los canales *HERG*, valoraron la utilidad de la diisopiramida, y sus observaciones sugieren que puede ser una alternativa en el tratamiento farmacológico de estos pacientes, ya que evidenciaron la prolongación del intervalo QT y la no inducibilidad de TV/FV por prolongación del periodo refractario²².

CONCLUSIONES

El Síndrome de QT Corto es una nueva entidad genética heterogénea caracterizada por una repolarización ventricular acortada por el incremento de

la función de los canales de potasio, con una alta incidencia de fibrilación auricular, síncope, y predisposición a muerte súbita por fibrilación ventricular debido al acortamiento de los periodos refractarios efectivos del músculo ventricular.

Para su diagnóstico debemos descartar las causas secundarias de acortamiento de la repolarización e interrogar sobre antecedentes familiares de muerte súbita. Electrocardiográficamente se presenta con un intervalo QTc < 330 ms con frecuencias cardíacas entre 60 y 100 latidos por minuto, con segmento ST acortado o ausente y ondas T picudas y altas.

La valoración electrofisiológica determina el periodo refractario tanto del miocardio auricular como del ventricular, y de esta manera, evalúa el riesgo de desarrollar fibrilación auricular y muerte súbita por fibrilación ventricular.

En relación a la terapéutica disponible, no cabe duda que el cardiodesfibrilador automático implantable es la mejor opción a la hora de prevenir la muerte súbita, pero debe ser correctamente programado para evitar descargas inapropiadas por sobredetección. Por el momento, los fármacos antiarrítmicos disponibles en pacientes en quienes no es posible el implante de DAI y/o presentan un alto número de choques por recurrencia de TV/FV, son la quinidina y la disopiramida, las cuales prolongan el intervalo QT y el periodo refractario efectivo reduciendo de esta manera la dispersión de la repolarización, y por ende las reentradas intramurales, mecanismo fisiopatológico de las TV/FV a las que están predispuestos los pacientes con SQTC.

Sin duda, es necesario continuar investigando entorno a esta nueva entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59-68.
2. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*. 2006;259:39-47.
3. Algra A, Tijssen JG, Roelandt, Pool J, Lubsen J. QT interval variables from 24-hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death. *Am Heart J* 1993;70:43-48
4. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.
5. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT syndrome : a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-970.
6. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggreffe M, et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to Mutations in *HERG*. *Circulation* 2004;109:30-35

7. Maron B, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch Ch, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
8. Bjerregaard, P; Gussak, I. Short QT Syndrome. Review. *A.N.E.* 2005;10-4:436-440.
9. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690-695.
10. Belloq C, van Ginneken ACG, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-2397.
11. Schimpf R, Wolpert Ch, Gaita F, Giustetto C, Borggreffe M. Short QT Syndrome. *Cardiovascular Research* 2005;67:357-366.
12. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggreffe M, et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30-35.
13. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
14. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ* 2005;173-II:1349-1354.
15. Perez Riera AR, Ferreira C, Dubner SJ, Schapachnik E, Soares JD, Francis J. Brief Review of the Recently Described Short QT Syndrome and Other Cardiac Channelopathies. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:371-374.
16. Borggreffe M, Wolpert Ch, Antzelevitch Ch, Veltmann Ch, Giustetto C, Gaita F, et al. Short QT syndrome Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol.* 2005;38-4 Suppl:75-80.
17. Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. *Circulation* 2004;110:3661.
18. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert Ch, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT Syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *European Heart Journal* 2006;27:2440-2447.
19. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, Giustetto C, Gaita F, Bauersfeld U, et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1273-1277.
20. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Caló L, et al. Short QT Syndrome: Pharmacological Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-1499.
21. Wolpert Ch, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch Ch, Cordeiro J, Dumaine R, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:54-58.
22. Schimpf R, Veltmann Ch, Giustetto C, Gaita F, Borggreffe M, Wolpert Ch. In vivo effects of mutant HERG K⁺ channel inhibition by disopyramide in patients with short QT syndrome: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1157-1160.