



# Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes

J. Muñoz Castellano

061 DE LA RIOJA.

## RESUMEN

El síndrome del QT largo (SQTL) es un desorden causado por el alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular. Los pacientes que lo padecen tienen tendencia a sufrir arritmias graves como taquicardia ventricular y torsade de pointes. Se han identificado siete tipos de SQTL congénito y otros secundarios a múltiples causas. Es fundamental la medición correcta del intervalo QT, que se discute en esta revisión, lo mismo que la epidemiología, características clínicas y diagnóstico del SQTL. El tratamiento incluye la retirada de los factores que pueden originar arritmias graves, la administración de magnesio y eventualmente potasio, la implantación de un marcapaso endovenoso transitorio y la utilización de isoproterenol en el SQTL adquirido.

**Palabras clave:** Síndrome del QT largo. Marcapaso endovenoso. Isoproterenol.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es un desorden causado por el alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular (fase III). El ensanchamiento del QRS produce un alargamiento del intervalo QT, sin que por eso se trate forzosamente de un SQTL. El intervalo QT representa, en el electrocardiograma (ECG) normal, la duración total, tanto de la fase de despolarización, como la de repolarización, por lo tanto es la duración del intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) el que determina la duración de la repolarización.

Los pacientes que padecen un SQTL tienen tendencia a sufrir arritmias malignas, como la taquicardia ventricular (TV) y la llamada Torsade de Pointes (TdP)<sup>1</sup>. La TdP es una taquicardia ventricular polimorfa, en la cual el complejo QRS va cambiando latido a latido. La frecuencia ventricular oscila entre 150 y 250

## ABSTRACT

### Long QT and Torsade de Pointes Syndrome

The long QT syndrome (LQTS) is a disorder caused by a lengthening of the repolarisation phase of the ventricular action potential. Patients with this condition tend to develop severe arrhythmias such as ventricular tachycardia and torsade de pointes. Seven types of congenital LQTS have been identified, as well as others that are secondary to a number of causes. A correct measurement of the QT interval is fundamental, and is discussed in the present review, as well as the epidemiology, clinical features and diagnosis of the LQTS. Treatment involves the elimination of all factors that may trigger severe arrhythmias, the administration of magnesium and eventually potassium, implantation of a transitory endovenous pacemaker, and the use of isoproterenol in acquired LQTS.

**Key Words:** The long QT syndrome. Endovenous pacemaker. Isoproterenol.

latidos por minuto (lpm). Esta arritmia tiene tendencia a desarrollar fibrilación ventricular (FV)<sup>2</sup>. En los primeros artículos que hacen referencia a la TdP se describe una variación morfológica regular del QRS que va cambiando de positivo a negativo para volver a empezar y de ahí el nombre simbólico de Torsade de Pointes o "torcimiento de puntas" alrededor del eje isoelectrico. La mayoría de los casos tienen polimorfismo, pero los cambios sobre el eje no son regulares. Para que sea una TdP se requiere que el intervalo QT esté marcadamente incrementado.

Los casos de TV polimorfa que no se acompañan de prolongación del QT se tratan como una TV genérica. La Torsade normalmente comienza de forma súbita y no es una arritmia sostenida, por lo que podemos ver el ritmo de base y comprobar la prolongación del intervalo QT.

La TdP es una TV poco frecuente. La TV genérica y la TdP son taquicardias diferentes con causas y manejo, por tanto, muy diferentes. El uso de antiarrítmicos de grupo IA en la

**Correspondencia:** Julián Muñoz Castellano.

061 de La Rioja.

C/ Siete Infantes de Lara nº 15-4ªA. 26007 Logroño. La Rioja.

E-mail: jmunozc@061.seris.es

**Fecha de recepción:** 11-2-2004

**Fecha de aceptación:** 19-4-2004

TdP puede traer consecuencias desastrosas. Por tanto diferenciar estas dos entidades es fundamental<sup>3,4</sup>.

## ETIOLOGÍA

El flujo rápido de iones positivos, sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio hacia el interior de la célula miocárdica origina la despolarización normal. Cuando este flujo que va hacia el interior es sobrepasado por el flujo de potasio ( $\text{K}^+$ ) que va hacia el exterior acontece la repolarización miocárdica<sup>5</sup>.

TABLA 1. Causas de síndrome de QT largo y Torsade de Pointes

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones electrolíticas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipopotasemia e hipomagnesemia</li> <li>- Hipocalcemia</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos antiarrítmicos               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bepridil</li> <li>- Fentolamina</li> <li>- Antiarrítmicos de clase IA: quinidina, procainamida, disopiramida</li> <li>- Antiarrítmicos de clase IC: flecainida</li> <li>- Antiarrítmicos de clase III: sotalol, ibutilide, azimilide, dofetilide y amiodarona</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción de drogas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antihistamínicos como terfenadina o astemizol conjuntamente con antiarrítmicos de clase IA, IC o III.</li> <li>- Astemizol y terfenadina a altas dosis usados conjuntamente con antifúngicos azólicos.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos macrólidos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras drogas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisaprida</li> <li>- Probucof</li> <li>- Kentanserín</li> <li>- Agentes antimicrobianos: eritromicina, claritromicina, grepafloxacin, moxifloxacino, pentamidina, amantadina, cloroquina, trimetropim-sulfametoxazol</li> <li>- Tacrolidus</li> <li>- Arsénico</li> <li>- Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol</li> <li>- Antihistamínicos: terfenadina, astemizol</li> <li>- Antimigrañosos (improbable): sumatriptan, zolmitriptan</li> <li>- Droperidol</li> <li>- Metadona (improbable)</li> <li>- Anticonvulsivantes: felbamato</li> <li>- Domperidona</li> <li>- Antipsicóticos: haloperidol, tioridacina, pimozida, ziprasidona, clorpromacina, olanzapina, risperidona</li> <li>- Antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, setralina, venlafaxina</li> </ul> </li> </ul>

El SQTL se produce por factores genéticos y por factores adquiridos. El SQTL congénito es una enfermedad hereditaria de los canales iónicos causada por determinadas mutaciones de los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos transmembrana de  $\text{Na}^+$  o de  $\text{K}^+$ . El mal funcionamiento de los canales iónicos con un flujo de  $\text{K}^+$  inadecuado hacia el exterior o un exceso de  $\text{Na}^+$  hacia el interior de la célula miocárdica conduce a un exceso de iones positivos intracelulares. Este exceso de cargas positivas intracelulares alarga la repolarización ventricular, lo cual se traduce en una prolongación del intervalo QT<sup>6</sup>.

Los dos SQTL congénitos clásicos son el síndrome de Jervell y Lange-Nielson (síndrome de QT largo más sordera) y el síndrome de Romano Ward (prolongación del QT aislado). Ambos síndromes se relacionan con muerte súbita por FV o por TdP que degenera en FV<sup>1</sup>.

Se han identificado 7 tipos de SQTL congénito del SQTL-1 al SQTL-7. Electrofisiológicamente, estas mutaciones relentizan la inactivación de la corriente de despolarización del sodio hacia el interior de la célula y retardan la corriente de repolarización del potasio hacia el exterior. El resultado es un incremento de la despolarización y una dispersión de la repolarización; ambas características contribuyen al fenotipo final del síndrome<sup>6,7</sup>.

Los factores que causan SQTL adquirido son: fármacos, alteraciones electrolíticas, bradicardia importante, abuso de cocaína, envenenamiento por organofosforados<sup>8,9</sup>, arsénico, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular agudo, encefalitis, traumatismo craneal, isquemia miocárdica, miocarditis, inanición, dietas líquidas de proteínas, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma<sup>10-11</sup>, neuropatía autonómica y virus del SIDA<sup>9</sup> (Tabla 1).

## MEDICIÓN DEL INTERVALO QT

El intervalo QT se mide desde el principio de la onda Q hasta el final de la onda T. Se acepta que su valor normal sea menor a 440 milisegundos (ms)<sup>7</sup>.

Pasos a seguir para la medición del intervalo QT:

1. Registrar el ECG en condiciones basales y en reposo, evitando el periodo posprandial.
2. Estar unos minutos de reposo antes de hacer el ECG, para permitir que el intervalo QT se adapte a la frecuencia cardíaca (tarda 1-3 minutos)<sup>18</sup>.
3. El intervalo QT debe medirse:
  - a. De forma manual, preferiblemente usando las derivaciones de los miembros que muestran mejor el final de la onda T.
  - b. Desde el principio del complejo QRS hasta el final de la onda T, haciendo la medida en 3-5 latidos. La onda U posiblemente corresponda a la repolarización tardía de células del miocardio medio. La onda U debe incluirse en la medida sólo, si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T.



c. Durante el pico de concentración plasmática de los medicamentos que prolongan el intervalo QT.

4. La medición del intervalo QT debe ajustarse a la frecuencia cardíaca, lo que se llama intervalo QT corregido (QTc). La mejor forma de hacerlo aún no ha sido determinada porque los estudios realizados no son prospectivos y esto no nos permite hacer una recomendación<sup>19</sup>.

5. Evitar medir el intervalo QT en los ciclos cardiacos con gran variación en el intervalo sinusal o en los precedidos por arritmias.

6. Puede hacerse una prueba de esfuerzo para despistar una prolongación acentuada del QT durante la fase de recuperación<sup>18</sup>.

Varias técnicas para la medición del intervalo QT se han propuesto en la literatura; sin embargo es la fórmula de Bazett la que se ha popularizado ampliamente. Este autor propone que el QTc sea resultado de la división del intervalo QT del paciente entre la raíz cuadrada del RR. Siempre debemos corregir el QT del paciente ya que la fase de repolarización depende de la frecuencia cardíaca; en bradicardia esta fase tiende a ser más larga y en taquicardia más corta.

$$\text{FÓRMULA DE BAZETT: } \text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

La fórmula de Bazett ha sido criticada por no ser adecuada a frecuencias altas<sup>21</sup>. Otras fórmulas son la de Fridericia, en la que el QTc es igual al intervalo QT dividido por la raíz cúbica del RR, y la fórmula de Framingham que es una ecuación de regresión lineal. Desde el punto de vista epidemiológico, la fórmula de Framingham es el método más sólido, basado en datos empíricos obtenidos de grandes muestras poblacionales. Desafortunadamente, ninguna de estas correcciones se ha examinado comparativamente para determinar cuál predice mejor el riesgo de pasar a TdP<sup>15-19</sup>.

El QTc se alarga con la edad, es más largo en mujeres adultas que en varones adultos y el QTc más largo lo hayamos poco después del despertar<sup>22-23</sup>.

La medida del intervalo QT es particularmente cambiante si el paciente está en fibrilación auricular, porque el intervalo QT varía de latido a latido dependiendo de los diferentes intervalos RR. No hay consenso en cómo medir el intervalo QT en estas circunstancias; algunos recomiendan los seis puntos anteriores pero usando 10 latidos en vez de 3 y haciendo la media; otros en cambio prefieren medir los intervalos QT que siguen al más corto y al más largo de los intervalos RR dividiendo cada uno por la raíz cuadrada del intervalo RR precedente (Figura 1).

## EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia del SQTL es por ahora desconocida. En EEUU ocurren 300.000 muertes súbitas de origen cardiaco, de las que se estima que al menos el 5% se deben a TdP. Las mujeres tienen más prolongación del QT secundario a trata-

miento con fármacos. El síndrome de QT largo congénito es autosómico dominante pero se expresa con más frecuencia en mujeres. El alargamiento del QT es mayor en las mujeres que en los hombres<sup>24</sup>.

El SQTL congénito generalmente se manifiesta antes de los 40 años, principalmente en la niñez y en la adolescencia. La edad de presentación de las primeras manifestaciones depende del genotipo familiar. De acuerdo con los datos del registro internacional de SQTL la edad media del primer evento cardiaco (síncope o muerte súbita) es: SQTL1: 9 años (n = 112 individuos), SQTL2: 12 años (n = 72), SQTL3: 16 años (n = 62).

Los varones son menos propensos a desarrollar eventos cardiacos porque su intervalo QT es más corto si lo comparamos con el de las mujeres (esto es más evidente en los chicos y chicas con SQTL1 y 2). El intervalo QT es más corto en varones lo cual es más evidente a frecuencias cardiacas menores de 60 lpm. El riesgo de Torsades y de muerte súbita es mayor a primeras horas de la mañana; esto se correlaciona con el pico diurno del intervalo QT<sup>25</sup>.

El riesgo de padecer TdP en la mujer embarazada es sólo ligeramente superior, excepto en el periodo desde los nueve meses hasta el postparto inmediato, durante el cual el riesgo de sufrir un evento cardiaco es alto<sup>26</sup>.

La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para muerte súbita cardiaca independientemente de la edad del paciente, antecedentes de infarto de miocardio, frecuencia cardiaca y antecedentes de abuso de drogas. Los pacientes con un intervalo QTc >440 ms tienen un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir una muerte súbita cardiaca que los que tienen un QTc < 440 ms.

La tasa de mortalidad de los pacientes no tratados con SQTL está en torno al 1-2% anual. La incidencia de muerte súbita varía de una familia a otra en función del genotipo. En los datos publicados en el registro internacional del SQTL, la frecuencia de eventos cardiacos fue significativamente más alta entre los individuos con SQTL1 (63%) o SQTL2 (46%) que entre los sujetos con SQTL3 (18%).

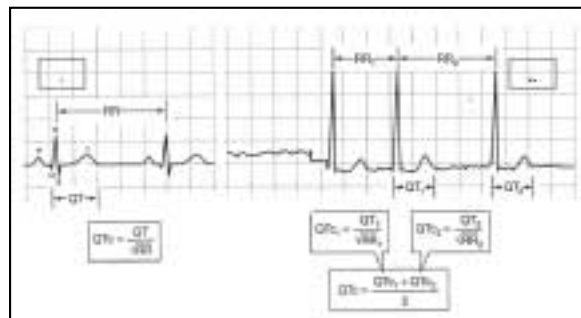


Figura 1. . QTc: intervalo QT corregido. RR: intervalo R-R. A: ritmo sinusal. B: fibrilación auricular.

La mortalidad acumulada hasta los 40 años fue similar entre los individuos de los tres genotipos, pero la probabilidad de morir durante un evento cardiaco fue significativamente más alta entre los individuos del SQT3 (20%) que entre los del SQT1 (4%) o SQT2 (4%).

La media del intervalo QTc fue significativamente más prolongada en el grupo SQT3 (510 ± 48 ms) que en los grupos SQT1 (490 ± 43 ms) o SQT2 (495 ± 43)<sup>17</sup>.

El riesgo de padecer un evento cardiaco es muy alto en los pacientes que han sufrido un síncope y mucho más alto tras una parada cardiorespiratoria recuperada<sup>27</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE SQT

El diagnóstico de SQT depende, en primer lugar, de las características clínicas, historia familiar y hallazgos electrocardiográficos del paciente. Síncopes inexplicados, muertes súbitas cardíacas en niños o adultos jóvenes deberían alertarnos hacia la sospecha de un posible SQT<sup>27</sup>. Las pruebas electrofisiológicas no ayudan a conseguir un diagnóstico de SQT. Las pruebas genéticas no han llegado a ser parte rutinaria en el diagnóstico del SQT, aunque éstas pudieran ayudar en los casos dudosos o en casos donde se sospecha una mutación nueva. Schwarz et al han propuesto en 1985 unos criterios para el diagnóstico de SQT (Tabla 2)<sup>28-29</sup>.

Estos criterios proporcionan un acercamiento cuantitativo al diagnóstico de SQT con la asignación de una puntuación

TABLA 2. Criterios diagnósticos de SQT

Características	Puntos
Historia clínica	
• Síncope:	
– Con estrés	2
– Sin estrés	1
• Sordera congénita	0,5
Historia familiar*	
• Familiares con SQT diagnosticado	1
• Muerte súbita cardíaca inexplicable en un familiar directo < 30 años	0,5
Hallazgos electrocardiográficos**	
• QT:	
– ≥ 480 ms	3
– 460-470 ms	2
– 450 ms (en varones)	1
– TdP	2
– Onda T alternante	1
– Marcada onda T en tres derivaciones	1
– Baja frecuencia cardíaca para su edad (< 2º percentil)	0,5
≤ 1 punto = baja probabilidad; 2-3 puntos = probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos = alta probabilidad. La TdP y el síncope son mutuamente excluyentes.	
*El miembro de familia sano no se puede contar más de dos veces.	
**En ausencia de medicaciones o enfermedades que puedan causar estas alteraciones electrocardiográficas.	

TABLA 3. Esquema de estratificación del riesgo

Riesgo de evento cardiaco*	QTc	Genotipo	Sexo
Alto (> 50%)	> 500 ms	SQT1	Varón/Mujer
Alto	> 500 ms	SQT2	Varón/Mujer
Alto	> 500 ms	SQT3	Varón
Intermedio (30-49%)	> 500 ms	SQT3	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQT2	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQT3	Mujer
Intermedio	< 500 ms	SQT3	Varón
Bajo (< 30%)	< 500 ms	SQT2	Varón
Bajo	< 500 ms	SQT2	Varón/Mujer

\*Síncope, parada cardíaca o muerte súbita.

a unas características clínicas, a la historia familiar, y a las características del ECG. Dividen la posibilidad de padecer un SQT en las gamas de probabilidades bajas, intermedias y altas. En los casos dudosos, debe realizarse una prueba de esfuerzo para ayudar al diagnóstico. El intervalo QT puede prolongarse de modo anormal durante la fase de recuperación de una prueba de esfuerzo en pacientes que padezcan un SQT<sup>30</sup>. En un estudio controlado<sup>31</sup>, con frecuencias cardíacas entre 110 y 100 lpm durante la recuperación, el 100% de pacientes SQT1 y el 89% de los pacientes SQT2 tenían intervalos QT más largos que cualquiera de los sujetos controles.

Para cuantificar el riesgo de sufrir un evento cardiaco (Tabla 3) algunos autores han utilizado tres parámetros: QTc, genotipo y sexo, graduando el riesgo en alto (> 50%), intermedio (30-49%) y bajo (< 30%)<sup>32</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando encontramos una prolongación del intervalo QT tras un síncope, el diagnóstico de SQT es seguro y deberíamos obtener un ECG de todos los familiares de primer grado del paciente para determinar si hay más afectados. Una muerte súbita inexplicable en personas jóvenes también debería hacernos pensar en el SQT y por ello realizar un ECG a los familiares de primer grado<sup>27</sup>.

Las características clínicas del SQT se deben a la aparición de la TdP. El rango de síntomas va desde mareo, síncope, a muerte súbita. Un episodio único de Torsades suele ser muy corto, autolimitado, y casi seguro que no es reconocido ni diagnosticado; sin embargo, tiene tendencia a recurrir en una rápida sucesión y por ello producir síncope o muerte. Los rasgos electrocardiográficos que caracterizan a las Torsades incluyen:

– Una marcada prolongación del intervalo QT en el latido sinusal último antes de comenzar la TdP.

– El progresivo retorcimiento de la polaridad de los complejos QRS alrededor de una línea de base imaginaria.



- Un giro completo de 180 grados de los complejos QRS en 10-12 latidos.
- Cambio de amplitud de los complejos QRS en cada ciclo de modo sinusoidal.
- Frecuencia cardiaca entre 150 y 300 lpm.
- Los intervalos RR irregulares<sup>33-34</sup>.

El inicio de la Torsade normalmente depende de una pausa en la actividad eléctrica creada por la prolongación de un ciclo largo, el cual, puede ser el resultado de una bradicardia o un extrasístole.

En los casos de SQTl congénito se puede provocar un TdP por una estimulación adrenérgica intensa y repentina. Esa estimulación adrenérgica probablemente ocurre en un extrasístole con una larga pausa tras el extrasístole, que precipita la arritmia.

La muerte súbita cardiaca en el SQTl congénito a menudo se precipita por determinados factores: ejercicio físico como natación, falta de sueño, estímulos auditivos, estímulos simpáticos intensos, que incluyen dolor, sufrimiento, enfado o sobresaltos. Estos acontecimientos tienden a agruparse en familias en función del genotipo. El ejercicio físico es más propenso para precipitar paradas cardíacas en pacientes con SQTl1, los estímulos auditivos y sobresaltos en pacientes con SQTl2, y durante el sueño o en reposo en pacientes con SQTl3. Aunque la causa de muerte durante esos estímulos y la falta de sueño en pacientes con SQTl3 no está bien establecida, sí lo está la bradicardia y las pausas en el ritmo.

Son factores de riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes con SQTl congénito: episodios recurrentes de síncope, fracaso en la terapia médica convencional, supervivencia a un paro cardiaco, la sordera congénita, el sexo femenino, el QTc > 600 ms, la bradicardia relativa, el parentesco con un paciente sintomático, y la muerte súbita cardiaca en un miembro de la familia a una edad temprana<sup>35-37</sup>.

## ANTECEDENTES FAMILIARES Y GENÉTICOS

Antecedentes familiares de síncope inexplicables o de muerte súbita en miembros jóvenes de esa misma familia, deberían levantar una fuerte sospecha hacia el SQTl congénito. Al principio, las 2 formas bien descritas de SQTl congénito fueron el síndrome Jervell Lange Nielsen y el síndrome de Romano Ward. El síndrome Jervell Lange Nielsen es un síndrome raro, cardiaco y auditivo, donde la sordera es heredada de un modelo autosómico recesivo, y la prolongación marcada QTc refleja la herencia doble-dominante, con mutación en los dos alelos. El síndrome de Romano Ward es más común, se asocia a audición normal y es heredado de una forma autosómica dominante.

Se han descrito 7 tipos de SQTl congénito; la mutación en el gen KCNQ1 (KVQTL1), localizado en el cromosoma

11, causa el SQTl1, el gen KCNQ1 codifica una subunidad- $\alpha$  del canal del potasio cardiaco  $I_{Ks}$ , este gen es el principal responsable de ambos síndromes, Jervell Lange-Nielsen y Romano Ward, lo cual incluye aproximadamente el 50% de las familias con SQTl<sup>17</sup>. La mutación en el gen HERG, localizado en el cromosoma 7, causa el SQTl2. El gen HERG codifica otro canal de potasio cardiaco  $I_{Kr}$ <sup>38</sup>. El SQTl1 incluye aproximadamente el 45% de los genotipos de las familias con SQTl. La mutación en el gen SCN5A, localizado en el cromosoma 3, causa el SQTl3. El gen SCN5A codifica un canal del sodio cardiaco  $I_{Na}$ . El SQTl3 incluye aproximadamente el 5% de las familias con SQTl<sup>39</sup>. Es interesante que mutaciones en los mismos genes pero en locis diferentes originan el síndrome de Brugada y la enfermedad de Lenegre-Lev (enfermedad progresiva del sistema de conducción). El lugar del SQTl4 se localiza en el cromosoma 4, en familias francesas; el gen se llama AnkirinB<sup>27-40</sup>. La mutación del gen KCNE1 (minK) se localiza en el cromosoma 21. El gen KCNE1 codifica la subunidad- $\beta$  del canal de potasio cardiaco  $I_{Ks}$ ; el gen KCNQ1 (SQTl1) y KCNE1 (SQTl5) codifican las proteínas que al unirse forman el canal  $I_{Ks}$  completo. El SQTl5 incluye un número muy pequeño de los genotipos de las familias con SQTl. La mutación en el gen KCNE2 (MIRP1), localizado en el cromosoma 21, causa el SQTl6<sup>39</sup>. El gen KCNE2 (MIRP1) codifica una pequeña membrana proteica la cual se considera una parte del canal  $I_{Kr}$ . El gen HERG (SQTl2) y el gen KCNE2 (SQTl6) codifican las proteínas que al unirse forman el canal  $I_{Kr}$  completo. El SQTl7 se descubrió en el año 2001; el gen alterado se llama KCNJ2 y se localiza en el cromosoma 17<sup>27</sup>. Se han descubierto más de 300 mutaciones en los 5 genes conocidos que ocasionan el SQTl. No todos los genes implicados en el SQTl han sido identificados; además, los casos esporádicos de SQTl ocurren como consecuencia de mutaciones espontáneas. Por lo tanto, la carencia de historia familiar no excluye completamente el diagnóstico de SQTl congénito<sup>17</sup>.

## HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

La mayoría de los pacientes con SQTl congénito tienen un intervalo QTc > 440 ms, pero entre un 6 y un 12% tienen el intervalo QTc en los límites normales. Un tercio de los pacientes tienen un intervalo QTc < 460 ms. Otras alteraciones electrocardiográficas que pueden ayudar al diagnóstico son las alteraciones en la onda T y en la onda U, sobre todo en los casos donde el intervalo QTc está dentro de los límites normales o en el límite alto<sup>42</sup>. La bradicardia sinusal con pausas sinusales se ha descrito en más de un tercio de los pacientes con SQTl congénito, sobre todo los que padecen SQTl3. Otra característica electrocardiográfica en el SQTl es el aumento en la dispersión del intervalo QT, lo cual se debe a una repolarización frágil en el SQTl<sup>43</sup>.

La onda T se puede ver más alta, ancha y aberrante; puede mostrarse con una muesca, bifida, bifásica, o de apariencia alternante. La onda T alternante es un rasgo diagnóstico del SQT que refleja un aumento de la inestabilidad eléctrica durante la repolarización. Los diferentes genotipos del SQT pueden mostrar fenotipos electrocardiográficos diferentes. Zhang et al<sup>43</sup> ha identificado 10 tipos de repolarización (onda T-ST) en el SQT congénito (4 en el genotipo SQT1, 4 en el genotipo SQT2, 2 en el genotipo SQT3). Los tipos de repolarización encontrados en el SQT1 son: onda T – ST infantil, onda T ancha en la base, onda T normal, onda T de apariencia normal en los impulsos iniciales. Los fenotipos identificados en el SQT2 son: onda T bifida evidente, onda T bifida sutil con el segundo componente en la cima de la onda T en las derivaciones de los miembros y precordiales izquierdas, onda T bifida sutil con el segundo componente en la porción descendente de la onda T en cara inferior y precordiales medias, onda T de baja amplitud bifida con el segundo componente combinado con la onda U. Los tipos de repolarización del SQT3 son una onda T bifásica con un pico tardío y una onda T asimétrica. Estos tipos de repolarización tienen una sensibilidad del 61, 62, 33% y una especificidad del 71,87 y 98% para los SQT1, SQT2 y SQT3 respectivamente. Sin embargo existe un solapamiento de los tipos de repolarización de los tres genotipos; un tercio de los portadores de los genes tipo SQT3 presentan una repolarización similar a los portadores de los genes del SQT1.

Las anomalías en la onda U asociadas al SQT son onda U prominente de aspecto extraño y onda U alternante. Las anomalías en la onda T y en la onda U se deben a una exagerada estimulación simpática<sup>44</sup>.

## TRATAMIENTO URGENTE DEL SQT Y LA TdP

La Torsade es un ritmo inestable, de forma inherente, tiende a revertir a un ritmo más estable espontáneamente; también tiende a recurrir y a degenerar en FV. Hay que comenzar el tratamiento tan pronto como el ritmo cumpla claramente los criterios de Torsade.

En las situaciones en que una TdP no termina espontáneamente o produce compromiso hemodinámico la terapia correcta es la cardioversión. Para la prevención de las recurrencias de la TdP lo que hacemos es la retirada de los fármacos que pueden producirla, corrección de las alteraciones electrolíticas, administración de magnesio, potasio, marcapasos transvenoso temporal y raramente es necesario el uso de isoproterenol endovenoso. El magnesio, el potasio y el marcapasos son útiles tanto para el SQT congénito como para el adquirido, mientras que el isoproterenol endovenoso sólo es útil en el SQT adquirido<sup>23</sup>.

## Retirar los factores que pueden originar TdP

Los fármacos se han visto implicados en la prolongación del intervalo QT y por tanto en la génesis del la TdP (Tabla 1).

El principal canal iónico afectado para que se prolongue el intervalo QT es el  $I_{Kr}$  (HERG), el cual, y esto es interesante, es el que causa el SQT2<sup>45</sup>.

Ciertos factores adquiridos que incluyen la hipertrofia ventricular izquierda, la isquemia miocárdica y la fibrosis miocárdica, como ya se ha mencionado, facilitan la prolongación del intervalo QT inducido por fármacos. Por lo tanto los fármacos que prolongan el intervalo QT deberían usarse con precaución en pacientes de estas características<sup>46</sup>.

## Magnesio

El magnesio es muy eficaz para la supresión de las repeticiones a corto plazo de Torsades y es el agente de primera elección para el tratamiento inmediato del Torsades asociado a las formas congénitas y adquiridas de SQT, independientemente del nivel de magnesio del suero. Un solo bolo de 2 g de sulfato de magnesio se administra en un periodo de 2 a 3 minutos, seguido por una infusión intravenosa de magnesio a 2-4 mg/minuto, y se puede dar un segundo bolo de 2 g de sulfato de magnesio si la TdP repite mientras el paciente recibe la infusión intravenosa de magnesio<sup>47</sup>.

*Dosis pediátrica:* en la TdP no está establecida. En hipomagnesemia 25-50 mg/ kg /4-6h. Una única dosis no puede exceder los 2 g y puede repetirse, si persiste hipomagnesemia.

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad conocida, bloqueo cardiaco, enfermedad de Addison, hepatitis grave.

*Interacciones:* la nifedipina puede causar hipotensión y bloqueo neuromuscular; puede incrementar el bloqueo neuromuscular producido por los aminoglucósidos y potenciar el producido por vecuronio y succinilcolina. Puede incrementar los efectos, toxicidad y depresión sobre el sistema nervioso central de la betametasona y la cardiotoxicidad del ritrodine.

*Uso durante el embarazo:* clase A, completamente seguro.

*Precauciones:* el magnesio puede producir alteraciones de la conducción cardiaca y producir bloqueo cardiaco sobre todo en pacientes digitalizados. La función respiratoria y la función renal deben ser monitorizadas cuando se administra de forma parenteral. Precaución tras su administración porque puede producir hipertensión importante y asistolia. En los casos de sobredosis se emplea como antídoto el gluconato cálcico al 10%, 10-20 ml EV. A pesar de todo esto es un fármaco bastante seguro; el efecto secundario más frecuente es la sensación de calor y rubor durante la inyección en bolo.

## Potasio

Los datos sugieren que en pacientes con SQT2 es mejor tener los niveles de potasio en suero en los niveles altos de la



normalidad (4,5-5 mEq/L) que en los niveles bajos de la normalidad (4-4,5 mEq/L). En un estudio controlado, Compton et al<sup>48</sup> examinaron el efecto sobre el intervalo QT de la administración de potasio en 7 sujetos con el gen mutante HERG (SQTL2). El aumento de los niveles de potasio de suero causó un acortamiento significativo (el 24%) en el intervalo QTc, en sujetos con el gen mutante HERG (de  $617 \pm 92$  ms a  $469 \pm 23$  ms), pero no en sujetos de control. Además, al aumentar el nivel de potasio de suero, la dispersión del QTc disminuyó considerablemente en sujetos con el gen mutante HERG ( $133 \pm 62$  ms a  $42 \pm 28$  ms) pero no se modificó en los sujetos control.

*Dosis de adulto:* con un potasio sérico  $> 2,5$  mEq/L: 10 mEq en una hora y después según los valores séricos; no administrar más de 200 mEq/día. Si el potasio sérico es  $< 2,5$  mEq/L: 40 mEq en una hora y después según niveles séricos; no hay que administrar más de 400 mEq en un día.

*Dosis pediátrica:* 1-2 mEq/kg en 1-2 horas.

*Uso en el embarazo:* fármaco completamente seguro, clase A.

*Precauciones:* no hay que administrar potasio EV en infusión rápida porque elevaciones súbitas del potasio sérico pueden producir la muerte por depresión cardíaca o arritmias letales. Los niveles en plasma no reflejan forzosamente los niveles de potasio tisulares. Siempre que sea posible cuando administremos potasio debemos monitorizar el ECG. Cuando la infusión es  $> 40$  mEq/L puede producir flebitis.

### Marcapasos temporal endovenoso

Marcapasos temporal endovenoso a frecuencias alrededor 100 lpm es otra medida sumamente eficaz para prevenir la repetición a corto plazo de TdP asociado a las formas adquiridas y congénitas de SQTL. Un marcapasos temporal transvenoso debería colocarse si la terapia de magnesio intravenosa no logra prevenir la repetición del Torsades.

### Isoproterenol

El isoproterenol se usa después del empleo de magnesio y marcapasos cardíaco. El isoproterenol controla la repetición a corto plazo de TdP aumentando la frecuencia cardíaca, sobre todo cuando la recurrencia de la Torsade depende de la bradicardia o de pausas. El isoproterenol se puede usar cuando el personal médico especialmente entrenado no está disponible para insertar un marcapasos temporal transvenoso. El isoproterenol se usa a dosis suficiente para mantener la frecuencia cardíaca alrededor 100 lpm. Por sus efectos adrenérgicos, no debe ser usado en pacientes con SQTL congénito. Por motivos similares, debería ser usado cautelosamente en pacientes con problemas cardíacos estructurales. Los efectos secundarios comunes relacionados con el empleo de infusión isoproterenol son palpitaciones y la sensación de enrojecimiento y calor<sup>49</sup>.

*Dosis de adultos:* 1 ml de solución 1:50000 (0,2 mg) diluidos en 10 ml de suero fisiológico o suero glucosado al 5%

(SG5%). Inicialmente 0,02-0,06 mg EV (1-3 ml de dicha solución). Dosis posteriores 0,01-0,02 mg EV (0,5-1 ml de la solución) hasta conseguir un frecuencia cardíaca de 90-100 lpm. Existe una alternativa: 10 ml de solución 1:50000 (2 mg) diluidos en 500 ml de SG5% o 5 ml (1 mg) en 250 de SG5%. 5 mcg/minuto (1,5 ml/ minuto de la dilución), las dosis siguientes, según frecuencia cardíaca que debe estar entre 90 y 100 lpm.

*Contraindicaciones:* hipersensibilidad documentada, taquiarritmias, taquicardia o bloqueo cardíaco producido por intoxicación digitálica, arritmias ventriculares que requieren tratamiento con inotrópicos, angina de pecho.

### TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

En los casos de SQTL adquirido, generalmente, el tratamiento a largo plazo no es necesario porque el QT, a menudo, normaliza retirando la causa subyacente. El tratamiento a largo plazo de SQTL adquirido se limita a la implantación de marcapasos permanente en pacientes con el síndrome de seno enfermo o bloqueo aurículo-ventricular en los cuales una pausa o la bradicardia son un acontecimiento que precipita las Torsades. Por otra parte, el tratamiento a largo plazo de SQTL congénito es obligatorio y se trata de prevenir la repetición de las Torsades por medio del acortamiento del intervalo QTc. Las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con SQTL congénito son el empleo de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos orales, la colocación de marcapasos permanente y la colocación de un desfibrilador implantable. Las terapias que apuntan a la transformación de los canales iónicos están en investigación. La educación del paciente es crucial para evitar los comportamientos de riesgo.

### Tratamiento de los pacientes asintomáticos

El tratamiento que podemos ofrecer a los pacientes asintomáticos con SQTL es el tratamiento a largo plazo con  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos; la dosis a utilizar debe ser la máxima posible para conseguir una frecuencia cardíaca 130 lpm durante la prueba de esfuerzo. Se recomienda tratar a todos los pacientes asintomáticos  $< 40$  años desde el momento del diagnóstico porque es imposible predecir qué paciente va a pasar a ser sintomático<sup>50</sup>. El 30-40% de las muertes súbitas ocurren en el primer episodio; además, aunque la mayor parte de casos de SQTL congénito se manifiesten clínicamente en la niñez, la posibilidad de una manifestación tardía de la enfermedad no se puede excluir. Aún así algunos investigadores han recomendado tratar a pacientes asintomáticos sólo si tienen alguna característica que implique riesgo elevado: sordera congénita, QTc  $> 600$  ms, onda T alternante, neonatos o bebés, hermanos de afectados que han sufrido una muerte repentina o si la familia desea tratamiento<sup>51,52</sup>.

Hay información para pacientes en Internet, por ejemplo en: [www.qtsyndrome.ch](http://www.qtsyndrome.ch).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 2001;110:385-98.
- 2- Delbridge TR, Yealy DM. Wide complex tachycardia. *Emerg Med Clin North Am* 1995;13:903-24.
- 3- Brady W, Meldon S, DeBehnke D. Comparison of prehospital monomorphic and polymorphic ventricular tachycardia: prevalence, response to therapy, and outcome. *Ann Emerg Med* 1995;25:64-70.
- 4- Brady WJ, DeBehnke DJ, Laundrie D. Prevalence, therapeutic response, and outcome of ventricular tachycardia in the out-of-hospital setting: a comparison of monomorphic ventricular tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia, and torsades de pointes. *Acad Emerg Med* 1999;6:609-17.
- 5- Viskin S. Long QT syndromes and Torsade de Pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
- 6- Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:50-9.
- 7- Grant AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:296-305.
- 8- Curry P, Fitchett D, Stubbes W, Krikler D. Ventricular arrhythmias and hypokalemia. *Lancet* 1976;2:231-3.
- 9- Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and Torsade de Pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2810-6.
- 10- Fung AY, Kerr CR, Maybee TK. QT Prolongation and Torsades de Pointes: the sole manifestation of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1985;7:63-6.
- 11- Isner JM, Sours HE, Paris AL, Ferrans VJ, Roberts WC. Sudden unexplained cardiac death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet: observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation* 1979;60:1401-12.
- 12- Mineoi K, Matsouka H, Sumimoto T, Kawada H, Hamada M, Hiwada K, et al. Torsade de pointes induced by hypocalcemia in a postoperative patient with thyrotoxicosis. *Jpn Heart J* 1992;33:735-8.
- 13- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-31.
- 14- Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culbertson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12329-33.
- 15- Al-Khabit SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.
- 16- Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotics drugs: prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. *Am J Psychiat* 2001;158:1774-82.
- 17- Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
- 18- Tolvonen L. More light on QT interval measurement. *Heart* 2002;87:193-4.
- 19- Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144:769-81.
- 20- Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, Kramer JM, Battle J, Califf RM. Deficits in knowledge related to the QT interval that could impact patient safety. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:125A-128A.
- 21- Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72:17B-22B.
- 22- Molnar J, Zhang F, Weis J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:76-83.
- 23- Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002;112:58-66.
- 24- Myerbrug RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80(5B):10F-19F.
- 25- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SF, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:960-5.
- 26- Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
- 27- Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-4.
- 28- Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985;109:399-411.
- 29- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993;88:782-4.
- 30- Swan H, Toivonen L, Vitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998;19:508-13.
- 31- Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KVLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:823-9.
- 32- Ellinor PT, Milan DJ, MacRae CA, Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano PJ. Risk stratification in the Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:908-9.
- 33- Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyer opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966;59:263-372.
- 34- Khan IA. Twelve-lead electrocardiogram of torsades de pointes. *Tex Heart Inst J* 2001;28:69.
- 35- Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999;84:876-9.
- 36- Wilde AA, Jongbloed RJE, Doevendans PA, Duren DR, Haver RN, van Langen IM et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiates HERG-related (LQT2) patients from KVLQT1-related patient. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:327-32.
- 37- Schwartz PJ, Prior SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- 38- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795-803.
- 39- Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Liz, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with and inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-11.
- 40- Shott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drovín E, Bouhour JB, et al. Mapping of a gene for long-QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995;57:1114-22.
- 41- Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MG, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999;97:175-87.
- 42- Zhang L, Timothy KW, Vincent Gm, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000;102:2849-55.
- 43- Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89:1681-9.
- 44- Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
- 45- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-31.
- 46- Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;42:270-83.
- 47- Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulphate. *Circulation* 1988;77:392-7.
- 48- Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelch KR, Sanguinetti MC, Green LS, et al. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome: correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.
- 49- Viskin S, Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:492-7.
- 50- Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:846-52.
- 51- Garson A, Dick M, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. *Circulation* 1993;87:1866-72.
- 52- Hashiba K, Mitsuoka T, Mori M, Kiya F. The QT prolongation syndrome: long-term follow-up study of 13 families with Romano-Ward syndrome. *Heart Vessels Suppl* 1987;2:47-55.