

Revisión

Síndrome de QT largo congénito

M.F. MARRERO CALVO, A.J. MARTÍN SANZ, M.P. JIMÉNEZ SAUCEDO, S. DE PEDRO DEL VALLE,
C. MARTÍN BAHAMONTES, F. RUBIO RODRÍGUEZ

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) engloba un grupo de trastornos de la repolarización cardiaca caracterizados por una prolongación excesiva y heterogénea del potencial de acción ventricular, que se traduce en el electrocardiograma (ECG) en un alargamiento del intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca⁽¹⁾.

En 1995 se describieron los principales genes asociados a la enfermedad, reconociéndose desde entonces como una canalopatía cardiaca, quizás la mejor estudiada hasta el momento.

Los pacientes pueden presentar un espectro clínico muy variable, desde mantenerse asintomáticos hasta padecer síncope, convulsiones, parada cardiaca y muerte súbita⁽¹⁻³⁾. La arritmia más frecuente asociada a estos eventos es la *torsade de pointes* (TdP), que puede degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita.

El SQTL puede ser congénito o adquirido (ocasionado por disturbios electrolíticos, medicaciones, etc.). En esta revisión nos centraremos en el SQTL congénito (SQTLc).

FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito mutaciones en hasta 17 genes responsables del SQTL, que codifican proteínas del canal de potasio, sodio, factores relacionados con el calcio y proteínas adaptadoras de membrana⁽²⁾.

Las mutaciones en tres genes, *KCNQ1* (LQT1, 35-40%), *KCNH2* (LQT2, 25-30%) y *SCN5A* (LQT3, 5-10%) ocurren en el 75-80% de todos los pacientes con SQTL; la afectación de otros genes explica otro 5%, quedando un 15-20% de pacientes donde no se identifica una mutación genética conocida.

La fisiopatología es compleja, probablemente no del todo conocida, y variable entre pacientes^(1,2).

Es clara la importancia de los trastornos de los canales iónicos del corazón, que dan lugar a una prolongación en la duración del potencial de acción y al alargamiento consiguiente del intervalo QTc. Basándose en esa hipótesis, es por lo que el SQTL es considerado una "canalopatía".

Por otra parte, el aumento repentino del tono simpático previo a la aparición de las TdP, ha llevado a la hipótesis de que exista un desequilibrio en la inervación simpática del corazón. Mecanismos de reentrada y dispersión de la repolarización parecen también estar involucrados en el desarrollo de TdP.

El conocimiento de las fases del potencial de acción cardiaco, la función de los canales iónicos y su relación con el electrocardiograma, son fundamentales para entender la fisiopatología de esta enfermedad.

En los tres tipos principales de SQTL, la prolongación patológica de la repolarización resulta de una disminución de la corriente de salida de potasio por una pérdida de función (LQT1 y LQT2) o incremento en la entrada sostenida de sodio por ganancia de función (LQT3).

Correspondencia: Dr. M.F. Marrero Calvo.
Correo electrónico: manmarrero@hotmail.com

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I.

Síndrome	Locus	Gen	Proteína	Corriente	Función
QT largo Romano Ward (AD)					
SQTL1 (30-35%)	11p15.5	KCNQ1		I_{ks}	(-)
SQTL2 (25-30%)	7q35-q36	KCNH2	Subunidad α	I_{kr}	(-)
SQTL3 (5-10%)	3p21-p24	SCN5A	Subunidad α	I_{NaL}	(+)
SQTL4	4q25-q27	ANK2	Anquirina 2	$NCX, I_{Na,K}$	(-)
SQTL5	21q22.1-q24.2	KCNE1	Subunidad β (Mink)	I_{ks}	(-)
SQTL6	21q22.1-q22.2	KCNE2	Subunidad β (MiRP1)	I_{kr}	(-)
SQTL7 (SA)	17q23.1-q24.2	KCNJ2	Subunidad α	I_{ki}	(-)
SQTL8 (ST)	12p13.3	CACNA1C	Subunidad α Cav1.2	$I_{Ca,L}$	(+)
SQTL9	3p24	Cav3	Caveolina-3	I_{NaL}	(+)
SQTL10	11q23.3	SCN4B	Subunidad β 4	$I_{Ca,L}, I_{to}$	(+)
SQTL11	7q21-q22	AKAP9	Yotiao	I_{ks}	(-)
SQTL12	20q11.2	SNTA1	Sintrofina α 1	I_{NaL}	(+)
SQTL13	11q23.3-24.3	KCNJ5	Subunidad (Kir2.3)	I_{KACH}	(-)
SQTL14	14q32.11	CALM1	Calmodulin-1	$I_{Ca,L}$	(+)
SQTL 15	2p21	CALM2	Calmodulin-2	$I_{Ca,L}$	(+)
SQTL16	19q13.32	CALM3	Calmodulin-3	$I_{Ca,L}$	(+)
QT largo Jervell-Lange-Nielsen (AR)					
JLN1	11p15.5	KCNQ1	Subunidad α Iks	I_{ks}	(-)
JLN2	21q22.1-q22.2	KCNE2	Subunidad β (Mink)	I_{kr}	(-)

SA: síndrome de Andersen-Tawil; ST: síndrome de Timothy.

Esto lleva a una prolongación de la duración del potencial de acción; así se incrementa la posibilidad de desarrollar postdespolarizaciones precoces, que pueden alcanzar un potencial umbral y ocasionar un potencial de acción adicional (actividad *trigger*); este, a su vez, puede propagarse y producir despolarizaciones ventriculares prematuras que inicien una taquicardia ventricular polimórfica.

EPIDEMIOLOGÍA

El SQTLc, en contraste con otras canalopatías que son menos comunes, tiene una prevalencia de al menos 1 cada 2.000 nacimientos⁽³⁾. Su herencia es fundamentalmente autosómica dominante, con una penetrancia variable.

Existen 2 variables fenotípicas del SQTLc. El síndrome de Romano Ward, más frecuente, de herencia AD y el síndrome de Jervell y Lange Nielsen, de herencia AR, que cursa con

sordera neurosensorial y una elevada incidencia de muerte súbita por arritmias ventriculares los primeros años de vida⁽¹⁻³⁾.

La clasificación usada en el pasado se basa en la presentación heterocigota o homocigota de la enfermedad. La clasificación actual enfatiza los hallazgos genéticos (Tabla I). El síndrome de Romano Ward abarca desde la variedad de SQTL1 hasta el 16.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con SQTL se encuentran asintomáticos, y muchos permanecerán asintomáticos durante toda la vida, siendo diagnosticados por ser familiares de pacientes afectados o descubiertos de manera casual al realizar un ECG por otro motivo (revisiones deportivas, etc.).

Cuando aparecen síntomas, estos suelen ser síncope arrítmicos, síncope seguidos de convulsiones generalizadas, parada cardíaca y muerte súbita, que puede ser la primera manifestación en hasta un 13% de los casos⁽⁴⁾.

Los niños pueden ser diagnosticados erróneamente de crisis epilépticas, por lo que se recomienda realizar un ECG a todos los niños que han tenido un episodio de síncope o convulsión de causa desconocida, sobre todo si se asocian a actividad física o emoción/angustia importante⁽⁴⁾.

La arritmia ventricular característica del SQTL es la TdP, que se presenta cuando el intervalo QT se prolonga, independientemente de la etiología⁽⁵⁾.

Es una taquicardia ventricular polimórfica por reentrada, caracterizada electrocardiográficamente por un giro continuo del eje del QRS sobre una línea imaginaria. En la mayor parte de las ocasiones, el episodio es recortado; puede pasar desapercibido en el niño o solo referir palpitaciones. Cuando los episodios se repiten o recurren rápidamente, el paciente puede sufrir un síncope o progresar a fibrilación ventricular.

Otras arritmias características son el bloqueo aurículo ventricular (sobre todo en los neonatos), bradicardia (más común durante los 3 primeros años de vida) y arritmias auriculares (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular).

Las arritmias ventriculares (especialmente la TdP), suelen iniciarse tras un *trigger* externo, que suele ser la natación/buceo en los pacientes tipo SQTL1 y el estímulo sensorial (ruido, emoción, sonido del despertador o teléfono) en el SQTL2. Se ha visto que los 6 meses que siguen al postparto es un periodo para desarrollar arritmias en los pacientes con SQTL2. Con respecto al SQTL3, es el tipo que asocia más eventos arrítmicos durante el reposo/descanso nocturno^(1,3).

DIAGNÓSTICO

La historia clínica debe recoger los episodios sincopales que impresionen de arrítmicos y aquellos seguidos de convulsiones (no vasovagales) o parada cardíaca resucitada; en la historia familiar, investigar sobre casos de muerte súbita prematura, o ahogamientos/accidentes de vehículos de motor que hayan ocurrido de manera inexplicable. En los niños en estudio por SQTL, es fundamental disponer de un electrocardiograma de los progenitores siempre que sea posible.

Con el ECG de 12 derivaciones se medirá el intervalo QT, desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T; se

debe medir preferentemente en la derivación II o V5, donde se ha documentado que tiene mayor poder predictivo^(6,7). Es necesario corregir la duración del intervalo de acuerdo a la frecuencia cardíaca, utilizándose convencionalmente la fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$, expresado en segundos). La medida normal del intervalo QTc no está claramente establecida, pero mediciones superiores a 440 ms en varones y 460 ms en mujeres nos pueden poner sobre la pista de un SQTL^(1-3,6,7).

De manera práctica, a la hora de realizar la medición del QTc se debe tener cuidado de no incluir la onda U en la medición, empleando el método de la tangente para intentar delimitar de la manera más exacta posible dónde finaliza la onda T.

En Pediatría, donde es tan frecuente la arritmia respiratoria, el intervalo QTc más preciso será aquel que incluya un promedio de varios latidos para intentar reducir al máximo la marcada variabilidad RR que aparece en estos niños.

Con respecto a la fórmula de Bazett, pese a ser la más empleada, se ha visto que a frecuencias cardíacas superiores a 120 lpm tiende a sobreestimar el QTc, y a frecuencias inferiores a 50 lpm a infraestimarlo^(6,7), siendo en estos casos mejor usar otras fórmulas, como la de Fridericia: $QTc = QT / 3\sqrt{RR}$.

Finalmente, la medición del QT incluye la duración del QRS, que si está prolongado en el ECG de base por un trastorno de la conducción (un bloqueo de rama por ejemplo), puede alterar la medición correcta del QT: en estos casos se ha sugerido la medición del intervalo JTc (normal en niños cuando es menor de 360 ms).

Aparte de la medición del QTc, en el ECG es fundamental la valoración de la onda T: variaciones en la amplitud, muescas, apariencia bifásica y alternancia en la polaridad (esta última puede indicar inestabilidad eléctrica, y preceder a la fibrilación ventricular), pueden aumentar la sospecha de un SQTLc.

Los pacientes con SQTL tipo 1 suelen presentar ondas T con una base amplia y picudas; en el caso del SQTL tipo 2 es frecuente encontrar ondas T con amplitud baja, bifásicas o con muescas; y en el caso del tipo 3, el ECG suele mostrar una onda T muy alejada del QRS, y aplanaada.

El Holter de 24 horas puede registrar episodios espontáneos de arritmia ventricular asintomática, así como posibles episodios de disfunción sinusal o bloqueo AV.

La ergometría es empleada tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos niños. Se evalúa la aparición de arritmias asociadas al ejercicio, posibles cambios en la morfología de la onda T, y la presencia de una mala adaptación de la respuesta del QT durante la fase de recuperación. De

TABLA II. PUNTUACIÓN DE SCHWARTZ PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE QT LARGO.

Hallazgos en el electrocardiograma	
QTc ms (calculado mediante la fórmula de Bazzet: $QTc = QT / \sqrt{RR}$)	
- ≥ 480	3
- > 460 a 479	2
- 450 a 459 (en varones)	1
QTc en el 4º minuto del reposo en prueba de esfuerzo ≥ 480 ms	1
Torsade de pointes (en ausencia de drogas que prolonguen el QT)	2
Alternancia de la onda T	1
Muecas en onda T en 3 derivaciones	1
Frecuencia cardiaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad	0,5
Historia clínica	
Síncope (mutuamente excluyente con la presencia de torsade de pointes)	
- Con estrés	2
- Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar (el mismo familiar no debe considerarse en ambos)	
Familiares de 1º grado con SQTL confirmado	1
Familiares de 1º grado con muerte súbita inexplicada antes de los 30 años	0,5
<i>Puntuación de Schwartz: $\geq 3,5$ puntos: probabilidad alta; 1,5-3 puntos: probabilidad intermedia; ≤ 1 punto: probabilidad baja.</i>	

TABLA III. DIAGNÓSTICO DEL SQTL (EN AUSENCIA DE CAUSAS SECUNDARIAS QUE PROLONGUEN EL QT).

Clase	Evidencia	Recomendación
I	C	- Se diagnostica un SQTL en presencia de: QTc ≥ 480 ms en ECG repetidos de 12 derivaciones o Puntuación de riesgo de SQTL > 3 - Se diagnostica un SQTL en presencia de una mutación confirmada de SQTL, independiente de la duración del QT
Ila	C	- Debería considerarse el diagnóstico de SQTL en presencia de QTc ≥ 460 ms en ECG repetidos de 12 derivaciones, en pacientes con un episodio sincopal inexplicable, en ausencia de causas secundarias que prolonguen el QT

manera fisiológica, el intervalo QT acorta con el ejercicio y el incremento de la frecuencia cardiaca, a diferencia de lo que ocurre en algunos pacientes con SQTL.

De manera general, en el SQTL1, el intervalo QT no acorta con la taquicardia y se alarga en la fase de recuperación; en el SQTL2 puede acortar normalmente en la taquicardia y se alarga en la recuperación, y en el SQTL3 puede tener un comportamiento normal tanto en la taquicardia y como en la recuperación.

El estudio genético permite en el 80% de los casos identificar una variante causante del SQTL⁽¹⁻³⁾. Puede ayudar al diagnóstico en los casos dudosos, a descartar afectación

de familiares del caso índice, y puede tener una utilidad pronóstica y terapéutica al determinar el gen que está involucrado.

La respuesta a la infusión de drogas catecolaminérgicas (adrenalina) también se ha empleado como ayuda para diferenciar los pacientes con SQTL de la población general.

En 1993, Schwartz PJ y cols., publicaron los criterios diagnósticos para el SQTLc que siguen vigentes aún hoy en día (Tabla II). Incluyen criterios electrocardiográficos, la historia clínica y la historia familiar. Ayudándose de ese índice, las últimas recomendaciones para el diagnóstico del SQTL quedan reflejadas en la tabla III^(8,9).

TABLA IV. RISK STRATIFICATION AND MANAGEMENT IN LONG QT SYNDROME.

Class	Level	Recommendations
I	B	<ul style="list-style-type: none"> - Beta-blockers are recommended in patients with a clinical diagnosis of LQTS - ICD implantation with the use of betablockers is recommended in LQTS patients with previous cardiac arrest
IIa	B	<ul style="list-style-type: none"> - Beta-blockers should be considered in carriers of a causative LQTS mutation and normal QT Interval - ICD implantation in addition to beta-blockers should be considered in LQTS patients who experienced syncope and/or VT while receiving an adequate dose of beta-blockers
IIa	C	<ul style="list-style-type: none"> - Left cardiac sympathetic denervation should be considered in patients with symptomatic LQTS when: Beta-blockers are either not effective, not tolerated or contraindicated - ICD therapy is contraindicated or refused - Patients on beta-blockers with an ICD experience multiple shocks
IIb	C	<ul style="list-style-type: none"> - Sodium channel blockers (mexiletine, flecainide or ranolazine) may be considered as add-on therapy to shorten the QT interval in LQTS3 patients with a QTc > 500 ms - Implant of an ICD may be considered in addition to beta-blocker therapy in asymptomatic carriers of a pathogenic mutation in KCNH2 or SCN5A when QTc is > 500 ms
III	C	<ul style="list-style-type: none"> - Invasive EPS with PVS is not recommended for SCD risk stratification

Tomado de Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793-867.

TRATAMIENTO

Las medidas iniciales consisten en evitar las medicaciones que puedan prolongar el intervalo QT (que se pueden consultar en la página www.crediblemeds.org), y corregir las alteraciones hidroelectrolíticas durante los episodios de vómitos y diarrea (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, etc.), que también pueden agravar un SQTl. Asimismo, se recomienda evitar los *triggers* de las arritmias según el genotipo específico de SQTl que tenga el paciente.

Los beta bloqueantes constituyen la primera línea de tratamiento^(8,9). Todo paciente con diagnóstico de SQTlc debería recibirlos de forma inicial. Su efecto protector es desconocido, pero se ha correlacionado con la supresión del tono simpático (que es uno de los factores desencadenantes de las *torsades de pointes*), el bloqueo de los canales de calcio tipo -L y la disminución de la dispersión transmural del intervalo QTc. Sin embargo, no todos los betabloqueantes son iguales de efectivos. Los más recomendados son el propranolol y el nadolol.

La denervación simpática cardiaca izquierda (LCSD) ejerce un efecto antiarrítmico porque interrumpe la liberación de noradrenalina de los terminales cardiacos simpáticos y aumenta el umbral de fibrilación ventricular y la refractariedad ventricular.

La asociación de fármacos, la LCSD y el desfibrilador automático implantable tienen sus indicaciones, que son recogidas por guías emitidas por comités de expertos, como la que queda reflejada en la tabla IV⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3109-16.
2. Clemens DJ, Tester DJ, Guidicessi JR, et al. International Triadin Kcokout Syndrome Registry. *Circ Genom Precis Med.* 2019; 12: e002419.
3. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009; 120: 1761-7.
4. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 53-7.
5. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Congenital Long QT syndrome and torsade de pointes. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22: e12841.
6. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation.* 2018; 138: 2345-58.

7. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *JAHA*. 2016; 5: e003264.
8. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36(41): 2793-867.
9. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American college of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018; 138: e272-391.