

# Síndrome de QT largo en pediatría

(*Long QT syndrome in children*)

Manuel Gómez-Gómez,\* Cecilia Danglot-Banck,\* Honorio Santamaría-Díaz\*

## RESUMEN

El síndrome identificado por electrocardiograma como un QT largo y manifestaciones clínicas puede ser de origen congénito o adquirido y se le encuentra asociado con sordera congénita; se le conoce como síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. Cuando no hay sordera se identifica como síndrome de Romano-Ward. En este reporte se hace una revisión de los mecanismos moleculares y su correlación con la clínica, y se mencionan sus particularidades clínicas y los factores de riesgo asociados: sordera congénita, sexo femenino, presentación a una edad temprana, antecedente de síncope, duración del QTc mayor a 500 ms y *torsades des pointes*. La mortalidad por este padecimiento ha disminuido a menos de 10% con el empleo de beta ( $\beta$ ) bloqueadores y la implantación de un marcapaso o de un desfibrilador automático. Se incluye un algoritmo de manejo de estos pacientes.

**Palabras clave:** Canalopatías, canales iónicos cardiacos, síndrome de QT largo, síndrome de Romano-Ward, síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, taquicardia helicoidal, *torsades des pointes*, muerte súbita infantil.

## SUMMARY

*The long QT syndrome can be congenital or acquired; if it is associated to congenital deafness is the Jervell and Lange-Nielsen syndrome and if there is not deafness is known as Romano-Ward syndrome. This report is a revision of the molecular mechanisms implicated and its correlation with the clinic, the epidemiological risk factors associated: congenital deafness, feminine sex, early age of presentation, antecedent of syncope, duration of the QTc greater to 500 ms and *torsades des pointes*. Mortality has been diminished to less of 10% by the use of  $\beta$  blocking, the implantation of pacemaker or using an automatic cardioverter-defibrillator. Finally an management algorithm is presented.*

**Key words:** Channelopathies, cardiac ions channels, long QT syndrome, Romano-Ward syndrome, Jervell and Lange-Nielsen syndrome, ventricular tachycardia, *torsades des pointes*, sudden cardiac death in children.

Las alteraciones de los canales iónicos del corazón, conocidas como canalopatías, son enfermedades debidas a la mutación de un gen responsable del correcto funcionamiento de dichos canales. Éstos son estructuras de la membrana celular constituidas por proteínas transmembranales ensambladas en complejos heteromultiméricos macromoleculares que incluyen un poro y subunidades accesorias o modulatorias; son elementos fundamentales para el funcionamiento de las células ya que generan el potencial de acción transmembrana donde el gen responsable de su función tiene una expresión variable y una penetración incompleta.<sup>1</sup>

## ELECTROFISIOLOGÍA CELULAR NORMAL

La actividad eléctrica de las células, en este caso de la cardiaca, es generada por la diferencia o gradiente que existe en la composición iónica del medio intracelular y extracelular y el consecuente paso de iones por la pared de la membrana celular; los iones implicados son sodio, potasio, cloro y calcio. En condición de reposo, la célula tiene una concentración de potasio (intracelular) de 150 mEq/L (mmol/L) mientras en el espacio extracelular hay 5 mEq/L (mmol/L); en cambio, el sodio extracelular está en una concentración de 140 mEq/L (mmol/L) y dentro de la célula hay de 5-10 mEq/L (mmol/L).<sup>2</sup> Durante la diástole, la célula se encuentra en reposo eléctrico pero polarizada, pues predominan los iones positivos en el espacio extracelular y los iones negativos en el espacio intracelular.<sup>3</sup>

\* Departamento de Cardiología, Hospital Star Médica Infantil Privado, México, D.F., México.

El potencial de acción transmembrana refleja la actividad coordinada de múltiples canales iónicos que se cierran, abren e inactivan, en diferentes momentos. El potencial de acción se inicia con una fase ascendente rápida (fase 0), causada por una corriente de entrada brusca de sodio a través de un canal dependiente de voltaje, que corresponde a la despolarización sistólica de la membrana de la célula (fase de ascenso rápido). Inmediatamente después se presenta un periodo corto de repolarización transitoria (fase 1) que refleja la inactivación del canal de sodio y la activación de un canal de potasio dependiente de voltaje ( $K_v$ ), lo que permite una corriente de salida de este ion que determina la altura y duración de la repolarización lenta (fase 2 o de meseta), la cual depende de un equilibrio entre las corrientes de entrada (Calcio++ y Sodio+) y las corrientes de salida (Potasio+) seguida de una fase de repolarización rápida.

Los canales de sodio son monómeros formados por una estructura principal o subunidad alfa, de 260 kDa, la que abarca cuatro dominios homólogos. Se han descrito en humanos nueve isoformas del canal de sodio dependiente de voltaje (Nav 1.1 a 1.9); en el corazón predomina la isoforma Nav 1.5 codificada por el gen SCN5A. Cada dominio tiene seis segmentos interconectados por asas intra y extracelulares. El del segmento 4 tiene residuos con carga positiva que corresponden al sensor de voltaje, en tanto que los segmentos 5 y 6 se encuentran en la región del poro del canal. Esta región es altamente selectiva para los iones de  $Na^+$  donde catalizan su transporte a través de la membrana. Cuando ocurre alguna disfunción del canal del sodio, durante la fase 2, hay una

pequeña corriente despolarizante pero continua que prolonga la duración del potencial de acción.

Los canales de potasio  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ , participan en la fase 3 del potencial de acción; son tetrámeros formados por la asociación de cuatro subunidades alfa. Cada unidad alfa tiene seis dominios transmembranales denominados S1-S6 y una asa-P, que forma el poro hidrofílico a través del cual transita el ion  $K^+$ . La región S4 constituye el sensor de voltaje y las regiones S5 y S6 participan en la formación del poro. Las subunidades alfa son codificadas por los genes KCNQ1 (para  $I_{Ks}$ ) y KCNH2 (para  $I_{Kr}$ ) e interactúan con unidades anciliares [MiNK ( $I_{Ks}$ )] y MiRP, conocidas como subunidades beta, que modulan la cinética del canal.<sup>3</sup> Aunque la entrada de calcio++ a través de canales dependientes de voltaje (Tipo L) es responsable principal de la meseta durante la repolarización ventricular, esta corriente declina a medida que los canales de calcio se inactivan, lo que permite el predominio de las corrientes de salida de potasio, originando una segunda fase rápida de repolarización (fase 3) que restablece el potencial de reposo (fase 4). La fase cuatro es el periodo diástolico que separa dos curvas de potencial de acción transmembrana. Y entre las fases tres y cuatro hay un pequeño potencial tardío, el cual, si es positivo, se denomina de hiperpolarización diástólica, y si es negativo de polarización incompleta (Figura 1).

#### SÍNDROME DE Q-T LARGO CONGÉNITO

Hay dos síndromes genéticos caracterizados por la prolongación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT,

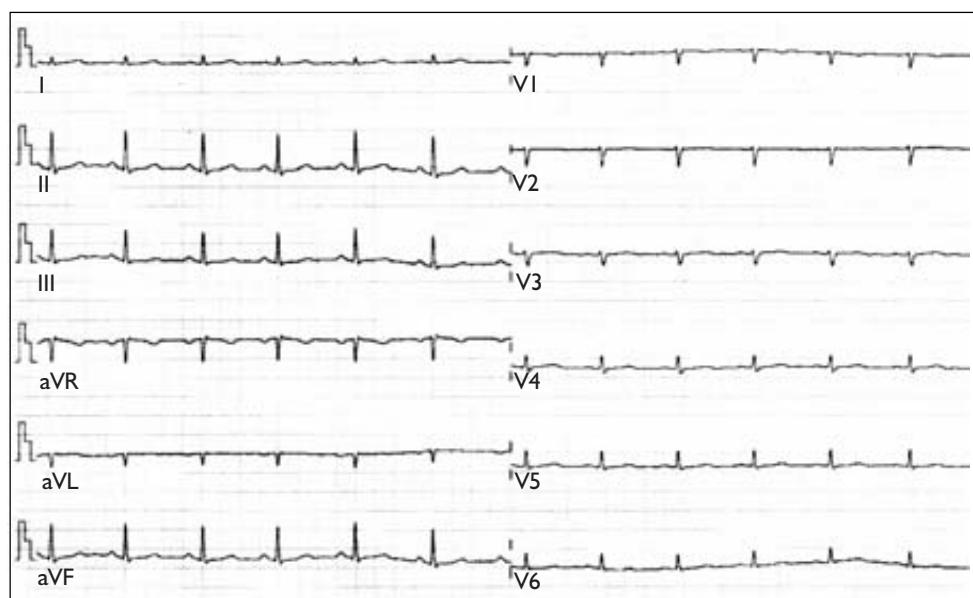


Figura 1. ECG con un neonato con síndrome de QT largo (QTc 492 ms).

lo que predispone a estas personas a síncope o arritmias ventriculares malignas. Cuando está asociado a sordera congénita se conoce como síndrome de Jervell-Lange-Nielsen,<sup>4</sup> que se transmite de manera autosómica recesiva, y cuando no hay sordera se le identifica como síndrome de Romano-Ward,<sup>5,6</sup> transmitido de manera autosómica dominante. El alargamiento del intervalo QT se asocia a una taquicardia ventricular que presenta una oscilación gradual de los extremos de los complejos sucesivos, a nivel de la línea basal (*torsades des pointes* o taquicardia helicoidal).

### EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), con una población de alrededor de 300 millones, se estiman anualmente 15,000 fallecimientos por muerte súbita en niños y jóvenes, por alteraciones en la repolarización ventricular cardiaca que ocasionan arritmias ventriculares malignas, con una incidencia de 1.5-8/100,000 niños por año.<sup>7</sup>

El hecho de no encontrar un sustrato anatómico en las autopsias de estos niños y jóvenes fallecidos, hizo que estas enfermedades fueran denominadas cardiopatías eléctricas primarias, y dentro de éstas destaca, por su importancia, el llamado síndrome de Q-T largo congénito, con una prevalencia estimada de 5,000 a 10,000 casos para la variante del síndrome de Romano-Ward (sin sordera), aunque hay regiones donde la prevalencia es de un caso por cada 5,000 habitantes.<sup>8</sup> Para el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen la incidencia varía entre 0.25% y 1% de los niños sordomudos y debe ser más raro en la

población general: probablemente no mayor a una o dos familias por millón de habitantes y con una prevalencia estimada en 1.6-6 por millón de niños entre los 4 y 15 años de edad.<sup>9</sup>

### GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El estudio genético de pacientes con el síndrome de Romano-Ward<sup>10-17</sup> ha permitido identificar como responsables a siete genes ubicados en seis cromosomas y se han reconocido más de 400 mutaciones. La mayoría de ellas (más de 72%) son mutaciones en sentido erróneo (*missense*), por la sustitución de un solo aminoácido, mientras que de 2 a 3% tienen dos mutaciones. Los pacientes con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen<sup>18-20</sup> son portadores de mutaciones homocigotas o heterocigotas por los genes KCNQ1 y KCNE1 que codifican la corriente  $I_{Ks}$ . En los del tipo homocigoto los padres son heterocigotos para la misma mutación y manifiestan una enfermedad de menor gravedad o incluso pueden ser asintomáticos (*Cuadro 1*).

La mayoría de los genes del síndrome LQTS (por sus siglas en inglés) codifican para las proteínas de los canales de potasio, con excepción del SCN5A; el gen del LQTS3 regula los canales de sodio y la ankirina-B y el gen del LQTS4 regula una proteína adaptadora que permite el anclaje de otras proteínas de la membrana celular.<sup>21</sup>

Una mutación en estos genes reduce las corrientes de salida de potasio responsables de la repolarización ventricular ( $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ ), por lo que hay salida continua del potasio intracelular. El gen KVLQT1, del LQTS1, ubicado en el cromosoma 11 (11p15.5) codifica una subunidad alfa anormal del  $I_{Ks}$  del

**Cuadro 1.** Genética del síndrome de Q-T largo.

Tipo	Locus	Gen	Canal iónico	Efecto	(%)
<b>AD (Romano-Ward)</b>					
LQT1	11p15.5	KCNQ1/KVLQT1	Subunidad $\alpha$ de $I_{Ks}$	$\downarrow I_{Ks}$	50
LQT2	7q35-36	KCNH2/HERG	Subunidad $\alpha$ de $I_{Kr}$	$\downarrow I_{Kr}$	45
LQT3	3p21-24	SCN5A	Subunidad $\alpha$ de $I_{Na}$	$\uparrow I_{Na}$	3-4
LQT4	4q25-27	ANKB	Ankirina- $\beta$	$\downarrow Na/Ca$	< 1
LQT5	21q22.1-22.2	KCNE1/mink	Subunidad $\beta$ de $I_{Ks}$	$\downarrow I_{Ks}$	< 1
LQT6	21q22.1-22.2	KCNE2/MiRPI	Subunidad $\beta$ de $I_{Kr}$	$\downarrow I_{Kr}$	< 1
<b>AR (Jervell y Lange-Nielsen)</b>					
JLN1	11p15.5	KCNQ1/KVLQT1	Subunidad $\alpha$ de $I_{Ks}$	$\downarrow I_{Ks}$	< 1
JLN2	21q22.1-22.2	KCNE1/mink	Subunidad $\beta$ de $I_{Ks}$	$\downarrow I_{Ks}$	< 1
<b>AD (Andersen-Tawil)</b>					
ATSI	17q23	KCNJ2	$I_{Kir2.1}$	$\downarrow I_{Kir2.1}$	< 1
<b>Esporádico (Timothy)</b>					
TS1	1q42-q43	CACNA1C	$I_{Ca,L}$	$\downarrow I_{Ca,L}$	< 1

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

canal de potasio, por lo que el potencial de acción se prolonga al disminuir la corriente de salida de K<sup>+</sup> durante la fase 3. El gen KCNH2 (o HERG) del LQTS2, está localizado en el cromosoma 7 (7q35-36) y codifica una proteína I<sub>Kr</sub> anormal, causante de la disminución de la corriente de salida del K<sup>+</sup> por el canal durante la fase 3 del potencial de acción, lo que prolonga su duración.

La otra mutación se expresa como ganancia en la corriente despolarizante ocasionada por la entrada del sodio. El gen SCN5A del cromosoma 3 codifica una proteína anormal del canal de sodio que altera la inactivación rápida produciendo una continua entrada de la corriente de sodio a la célula, traduciéndose en una repolarización prolongada.

Es así como el LQTS4 se ha definido como una mutación en el gen ANKB localizado en el cromosoma 4 (4q25-27), que codifica para la síntesis de ankirina B: una proteína estructural de amplia distribución que vincula proteínas membranales integrales con proteínas del citoesqueleto; entre otras, cabe mencionar la ATPasa de la bomba sodio/potasio, la intercambiadora sodio/calcio y la ATPasa H/K. Las mutaciones que ocasionan la pérdida

de la función de la ankirina beta produce un incremento del calcio intracelular, y alteraciones de la ATPasa sodio/potasio y del intercambiador sodio/calcio, por lo que se afecta la conductancia a otros iones, expresándose en prolongación del QT y generando despolarizaciones espontáneas. Estas alteraciones se asocian a la disfunción del nodo sinusal y bradicardia.

Los genes KCNE1 y KCNE2, responsables del LQTS 5 y 6, se localizan en el cromosoma 21 y codifican para mutaciones de subunidades beta de los canales de potasio.<sup>22</sup> El LQTS7 o síndrome de Andersen-Tawil, se debe a mutaciones en el gen KCNJ2 localizado en el cromosoma 17 (17q23), que codifica la síntesis del canal Kir 2.1 y participa en la fase 4 del potencial de acción; se le considera una enfermedad aparte, pues hay afectación multiorgánica con parálisis periódica, desarrollo esquelético anormal, arritmias ventriculares con extrasístoles y una especial susceptibilidad a la fibrilación ventricular, especialmente en mujeres.<sup>23</sup> El LQTS8 corresponde al síndrome de Timothy: se caracteriza por malformaciones cardíacas, deficiencias inmunológicas, hipoglucemia intermitente, trastornos del espectro autista asociados con

**Cuadro 2.** Medicamentos que pueden producir taquicardia helicoidal (*torsades des pointes*).

En riesgo	Possible riesgo	Se debe evitar su uso +	
Amiodarona	Alfuzosina	Telitromicina	Albuterol
Arsénico, trióxido	Amantadina	Tizanidina	Atomoxetina
Bepridilo	Azitromicina	Vardenafil	Cocaína
Cisaprida	Hidrato de cloral	Venlafaxina	Dobutamina
Claritromicina	Dolasetron	Voriconazol	Dopamina
Clorpromazina	Felbamato	Ziprasidona	Efedrina
Disopiramida	Flecainida		Epinefrina
Dofetilida	Foscarnet		Fenfluramina
Domperidona	Fosfenitoína		Isoproterenol
Droperidol	Gatifloxacino		Levalbuterol
Eritromicina	Granisetron		Metaproterenol
Halofantrina	Indapamida		Midodrina
Haloperidol	Isradipina		Norepinefrina
Ibutilida	Levofloxacino		Pentermina
Levometadil	Litio		Fenilefrina
Mesoridazina	Moexipril/HCTZ		Fenilpropanolamina
Metadona	Moxifloxacino		Pseudoefedrina
Pentamidina	Nicardipina		Ritodrina
Pimozida	Octreótida		Sibutramina
Procainamida	Ondansetrona		Terbutalina
Quinidina	Quetiapina		
Sotalol	Salmeterol		
Sparfloxacina	Tacrolimus		
Tioridazina	Tamoxifeno		

+ Obviamente, además de los medicamentos listados en los dos primeros grupos  
Fuente: The University of Health Sciences Center <http://www.qtdrugs.org/>

sindactilia y QT largo, en donde las mutaciones del gen CACNA1C afectan a la subunidad alfa de los canales de calcio tipo L.<sup>24</sup>

### SÍNDROME DE QT ADQUIRIDO

Por su relación con la prolongación del intervalo QT y muerte súbita cardiaca,<sup>9</sup> en el último decenio se han retirado del mercado norteamericano la terfenadina (1998), el astemizol (1999), la grepafloxacina y la cisaprida (2000), y el rofecoxib (2004); todos estos medicamentos se han relacionado a la prolongación del intervalo QT y muerte súbita cardiaca,<sup>9</sup> sin embargo, aún existen otros que potencialmente pueden causar este problema: en el cuadro 2 se presentan aquellos que pueden producir QT largo y taquicardia helicoidal (*torsades des pointes*). Éstos están en constante actualización por lo que se recomienda la revisión periódica en línea en estas direcciones <http://www.qtdrugs.org> o <http://www.longqt.org>.

El mecanismo principal mediante el cual tales medicamentos producen esta alteración, se debe al bloqueo de los canales rápidos de potasio, importantes en la corriente de repolarización cardiaca. Pero hay dos características estructurales por las que hay cierta susceptibilidad de los canales para ser bloqueados por medicamentos. En primer término, el orificio interno de los canales rápidos de potasio es muy amplio, en comparación con los otros canales de potasio dependientes de voltaje, lo que le permite acomodar y atrapar las moléculas gran-

des de los medicamentos.<sup>25</sup> En segundo lugar, el dominio S6 de los canales situados en el orificio interno permite captar drogas aromáticas,<sup>26,27</sup> aunado a que la afinidad a los medicamentos es mayor, debido a la desactivación del canal iónico rápido del potasio. Otro factor implicado es que en la población general los genes responsables del LQTS pueden tener mutaciones subclínicas o polimorfismo, de tal manera que algunas personas suelen estar predispuestas a las arritmias secundarias a algunos medicamentos o a la hipokalemia.<sup>28,29</sup>

Para explicar la “repolarización de reserva” se ha propuesto que ésta se debe a un exceso en la capacidad del miocardio para afectar la ordenada y rápida repolarización como mecanismo normal. De esta manera, la disfunción de los canales de potasio por mutaciones subclínicas o polimorfismo pueden ser compensadas por otras corrientes de potasio, por lo que se mantiene la repolarización normal. Cuando se administran los medicamentos que prolongan el QT u otras condiciones como bradicardia o hipokalemia, o está agotada la “repolarización de reserva”, hay condiciones que favorecen la prolongación del QT y la taquicardia helicoidal, por lo que está justificado ampliar el análisis genético molecular a personas con QT largo adquirido y a sus familiares directos.

En la experiencia de uno de los autores (H.S-M), de 20 casos atendidos con QT largo el 75% ha sido congénito y el 25% adquirido, por lo que se estima que la taquicardia helicoidal secundaria a medicamentos es de alrededor de 1 a 10,000 a 1 a 100,000 expuestos.

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos del síndrome de QT largo.

	Manifestaciones clínicas	Puntos
	<b>Hallazgos al ECG</b>	
1	QTc	
	> 480 msec	3
	460-480 msec	2
	< 460 msec	1
2	Taquicardia helicoidal ( <i>Torsades des Pointes</i> )	2
3	Alternancia de la onda T	1
4	Empastamiento de la onda T en tres derivaciones	1
5	Frecuencia cardiaca baja para la edad	0.5
	<b>Historia clínica</b>	
1	Síncope:	
	Con estrés	2
	Sin estrés	1
2	Sordera congénita	0.5
	<b>Historia familiar</b>	
1	Antecedente de familiares con síndrome de QT largo	1
2	Muerte súbita cardiaca en familiares cercanos menores de 30 años	0.5

Fuente: referencia 32

## DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica o la búsqueda intencionada son fundamentales en el diagnóstico de esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas pueden variar o las personas mostrarse asintomáticas; puede existir una historia de síncope recurrente o bien que la muerte súbita sea la primera manifestación de enfermedad. Comúnmente, las manifestaciones consisten en episodios sincopales, habitualmente provocados por ansiedad, dolor, ruidos bruscos o ejercicio. Puede haber pródromos como: palpitaciones, náusea, vómitos, cianosis, malestar general, cefalea..., y a menudo el cuadro sincopal va acompañado de palpitaciones, en la mayoría de los casos secundarias a fibrilación ventricular o por la taquicardia ventricular tipo helicoidal. En la mayoría de los casos, al no haber daño estructural de fondo, las manifestaciones se revierten espontáneamente a ritmo sinusal, aunque puede ocurrir la muerte súbita de la persona. Una tercera parte de los enfermos presenta asistolia ventricular, o tiene el antecedente de convulsiones o de haber requerido reanimación por paro cardiaco. Cerca de la mitad de ellos presenta síncope después de una emoción intensa; en 40% se presenta como respuesta a una actividad física extenuante y en 10% de los casos ocurre ante un intenso e inesperado estímulo auditivo, como la alarma del despertador, el timbre de la casa o el sonido del teléfono. Habitualmente se inicia en la lactancia, lo que puede indicar que tendrá un curso maligno, aunque ordinariamente la frecuencia e intensidad de las crisis tienden a disminuir al llegar a la edad adulta.

Es pertinente mencionar que hay una fuerte correlación entre genotipo y fenotipo de estos pacientes. En el SQTL1 el síncope o muerte súbita ocurre con mayor frecuencia asociado al ejercicio: como la natación o algunas actividades atléticas, y también es frecuente el antecedente de presentar bradicardia fetal. Como contraste, en los que tienen el SQTL2 las manifestaciones son ocasionadas por estímulos auditivos, como el timbre del teléfono, la alarma de un reloj u otros. En ellos también puede haber bloqueo AV de tipo 2:1 conocido como *torsades des pointes* que ocurre durante el postparto. El SQTL3 se

da con mayor frecuencia durante el reposo, el sueño, con la menstruación o en el periodo postparto, síncope o paro cardiaco; en hombres hay una mayor probabilidad de que el primer evento sea durante la infancia temprana, pero disminuye con la pubertad. En SQTL1 hay un mayor riesgo de que en los varones el primer evento sea en pubertad mientras que en las mujeres el riesgo es mayor.<sup>1,30,31</sup> El SQTL7 (Andersen-Tawil) se caracteriza por parálisis periódica y otras características físicas como: implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, clinodactilia; en este síndrome hay arritmias ventriculares en dos de cada tres casos (64%) pero no se ha reportado en ellos muerte súbita.<sup>15</sup> Cabe mencionar que los pacientes con SQTL3 exhiben un acortamiento exagerado del intervalo QT durante el ejercicio físico, lo que pudiera protegerlos de las arritmias durante la actividad.

Para el diagnóstico es conveniente seguir los criterios sugeridos por Schwartz et al<sup>32</sup> que aparecen en el cuadro 3; estos autores consideran que si la puntuación obtenida es mayor a cuatro puntos la probabilidad de diagnóstico del síndrome es alta; si el puntaje es de 2 a 3 puntos la probabilidad es intermedia y si es menor de 1 punto la probabilidad del diagnóstico es baja.

## ELECTROCARDIOGRAMA ANORMAL

**Intervalo QTc prolongado.** Es éste el hallazgo que sustenta el diagnóstico del SQTL. Se sugiere hacer la medición manual del intervalo QT en D2, V4R, V1, V2 y V4, desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T, con un promedio de 4 a 6 latidos. Si hay onda u se debe de incluir en la medición. El intervalo QT se debe ajustar a la frecuencia cardíaca de acuerdo a la fórmula de Bazzet ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ) expresando el resultado en milisegundos.<sup>33</sup> En los hombres, un intervalo QTc mayor a 470 ms y en mujeres mayor a 480 ms debe considerarse anormal (Figura 1). Hay una buena correlación entre intervalos QTc muy prolongados (> 600 ms) y la presentación de *torsades des pointes*.

**Morfología del segmento ST y onda T.** En el SQTL1 la onda T es de base amplia y de generación lenta y dura-

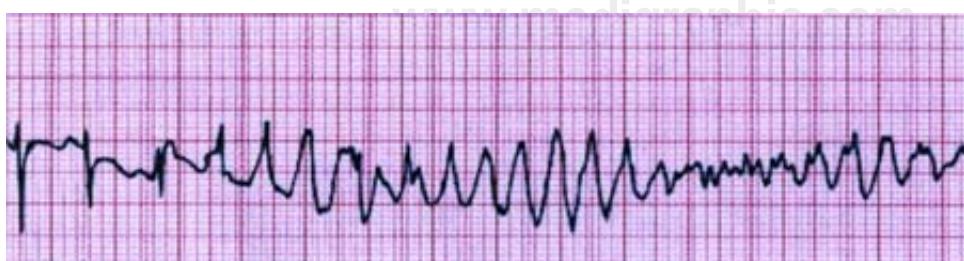


Figura 2. Torsades des pointes.

ción muy prolongada, mientras que el subtipo SQTL2 tiene una onda T de baja amplitud, bimodal y de base amplia; en cambio, los casos del SQTL3 tienen una onda T normal en su duración y amplitud pero aparecen tardeamente (ST prolongado). Una onda T con muesca en la fase de recuperación en una prueba de ejercicio es altamente sugerente del SQTL y si ocurren alternancias de la onda T en la polaridad o amplitud, latido a latido, pueden ser precursoras de taquicardia helicoidal.

**Torsades des pointes.** Se inicia con una despolarización ventricular prematura seguida de una pausa compensadora, para luego presentar un latido sinusal con un intervalo QT marcadamente prolongado y con una onda T bizarra (*Figura 2*); estas alteraciones preceden una secuencia de taquicardia ventricular polimórfica (*torsades des pointes*). No se sabe cómo en algunos casos la taquicardia helicoidal regresa a ritmo sinusal y en otros progres a fibrilación ventricular.

#### OTRAS ANORMALIDADES EN EL ECG

**Dispersión del intervalo QT.** Refleja las diferencias regionales en la despolarización ventricular (ECG; Qtmax-QTmin, Qtcmax-QTcmin) y en los pacientes con LQTS está aumentada (diferencia normal de  $48 \pm 18$  ms). Es un marcador de inestabilidad eléctrica.

La monitorización con Holter puede revelar bradicardia sinusal extrema, taquiarritmias ventriculares y prolongación transitoria del intervalo QT, como traducción de la inestabilidad eléctrica ventricular. La prueba de esfuerzo es útil ya que hay fijeza del intervalo QT, que normalmente debe acortarse con el ejercicio.<sup>34,35</sup> Se debe descartar en el paciente la ingesta de fármacos o alteraciones electrolíticas que puedan potenciar la aparición del síndrome de QT largo adquirido; en tal caso, con abocarse a corregir la causa se soluciona el problema.<sup>35</sup>

Los casos típicos del LQTS con síncope o paro cardíaco a menudo son desencadenados por actividad física o estrés psicológico: con un ECG con QT prolongado (mayor a 500 ms) no hay dificultad para el clínico para pensar en esta enfermedad. Sin embargo, cuando estos casos son referidos a médicos cardiólogos se evidencia un sobrediagnóstico (que llega a ser de 66%), por lo que se debe cuidar de no caer en los dos extremos del problema: el no hacer el diagnóstico o interpretar incorrectamente las manifestaciones y estudios y diagnosticar a un paciente como portador de un SQTL.<sup>36</sup>

Desde mayo del 2004 hay un kit comercial para detectar las mutaciones de cinco genes de los canales iónicos cardíacos.<sup>37</sup> Esta prueba diagnóstica permite determinar las bases moleculares del SQTL en más del 75% de las familias con sospecha de una canalopatía. El bene-

ficio de la prueba permite el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con más precisión, en base a la información clínica y los resultados de las pruebas genéticas.<sup>38</sup>

#### TRATAMIENTO

Hay acuerdo unánime de que los pacientes sintomáticos necesitan tratamiento, pues de no recibirla la mortalidad al año siguiente a su primer síncope es mayor de 20%, con un incremento de riesgo anual de 5%, de tal forma que la mortalidad a diez años es mayor al 50%.<sup>9</sup> En cambio, con el tratamiento la mortalidad disminuye en cinco años a menos de 3%. En los asintomáticos se recomienda dar tratamiento en los siguientes casos: 1) En todos los pacientes con sordera, ya que el riesgo de eventos cardíacos es alto; 2) En neonatos y lactantes menores, ya que el riesgo de eventos es alto en los primeros meses del nacimiento; 3) En familiares de primer grado de niños con muerte súbita; 4) En pacientes con alternancia de la onda T, que es un signo de inestabilidad eléctrica cardíaca; 5) En caso de un QT mayor de 600 ms; 6) Cuando el familiar solicita tratamiento después de la explicación de las posibilidades de comportamiento del LQTS.<sup>39</sup>

Hay tres alternativas de manejo: 1) Administración de bloqueadores beta; 2) Implantación de un marcapaso definitivo, cuando no hay respuesta al tratamiento médico y el enfermo continúa con bradicardia; 3) Simpectomía cervical izquierda (ganglio estrellado o estelotomía), con lo cual se logra disminuir la mortalidad de más del 70% a menos del 10%; 4) Si el paciente continúa con síncope por arritmias ventriculares se procede a la implantación de un desfibrilador automático.

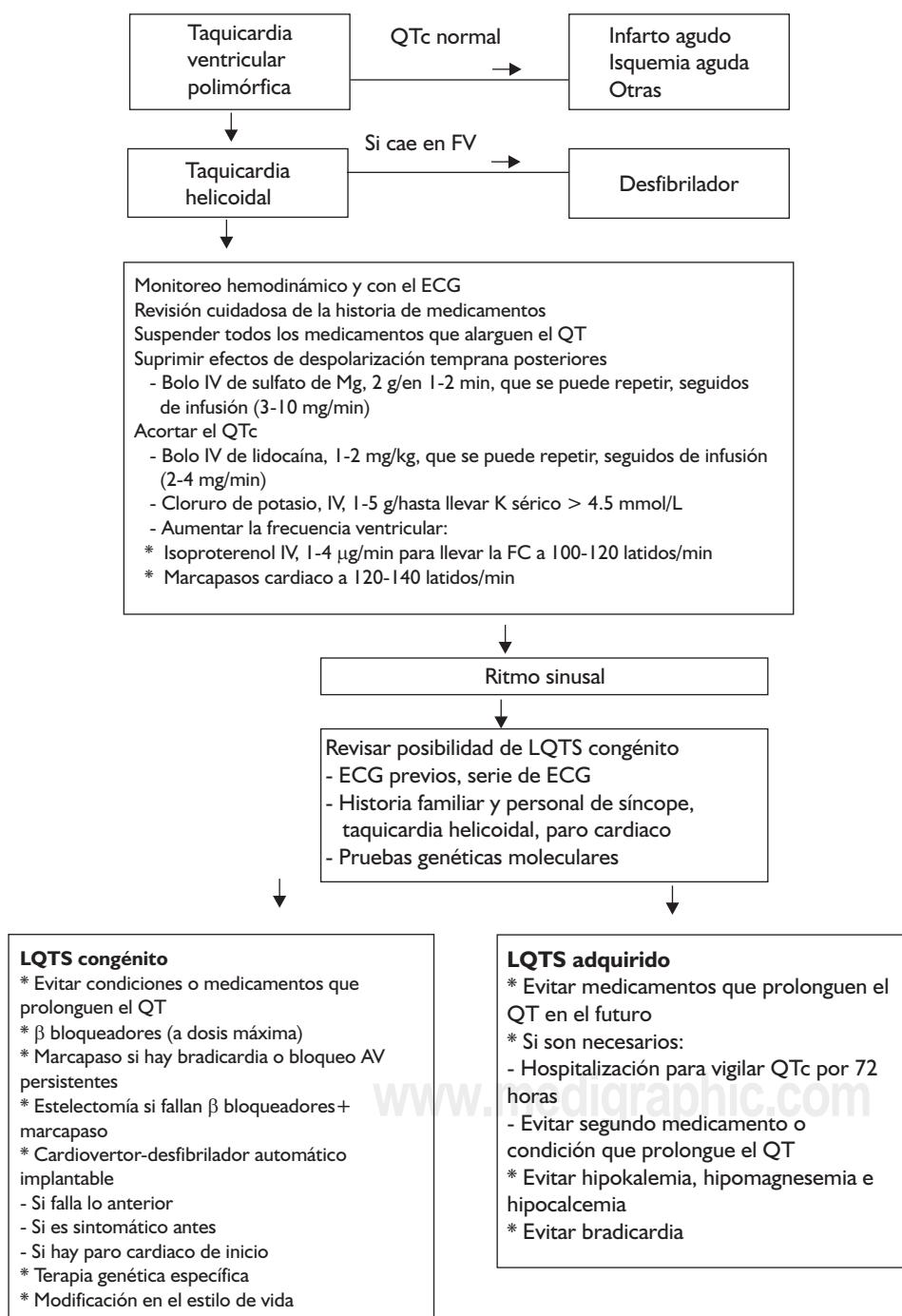
**1) Betabloqueadores.** Como alrededor del 75% de los eventos cardíacos son precipitados por estímulos adrenérgicos, los  $\beta$  bloqueadores son la principal arma en la terapéutica del SQTL. El Registro Internacional para el SQTL<sup>40</sup> señala entre 869 pacientes, de los cuales el 70% era sintomático; la mortalidad en los tratados con  $\beta$  bloqueadores era de 2%, por lo que se recomienda la dosis máxima permitida de 3 mg/kg/día de propranolol o 1 mg/kg/día de naloalol; pero no se recomienda el uso de atenolol por ser menos efectivo.<sup>9</sup>

**2) Marcapasos cardíaco.** En pacientes con bradicardia, bloqueo AV o SQTL3, el marcapaso es coadyuvante del tratamiento con  $\beta$  bloqueadores. Una indicación de la implantación de marcapasos en niños asintomáticos en el primer año de su vida es cuando el aparato permite la dosis completa del  $\beta$  bloqueador y se puede posponer la necesidad de implantación del desfi-

brilador, el que en estos niños resulta difícil de hacer y causa problemas.

**3) Denervación simpática cardiaca izquierda.** Esta alternativa es indicada en aquellos pacientes de SQTL que presentan sícope, a pesar del uso adecuado de  $\beta$  bloqueadores y en aquellos que presentan "tormen-

tas" de arritmia y choque, a pesar de tener implantado un cardiovertor-desfibrilador, con lo cual hay una disminución de más del 95% en el riesgo de colapso.<sup>41</sup> El procedimiento se hace mediante toracoscopia microinvasiva; mediante este procedimiento se reseca la porción inferior del ganglio estrellado izquierdo y las



**Figura 3.** Algoritmo de manejo en LQTS.

cadenas ganglionares simpáticas izquierdas de T2 a T4, ya que la simple estelectomía no es lo suficientemente efectiva.<sup>42</sup>

**4) Cardiovertor-desfibrilador automático implantable.** Está indicado en aquellos pacientes con SQTL de alto riesgo: cuando el uso de  $\beta$  bloqueadores + estelectomía + marcapasos falla en prevenir los ataques síncope. También está indicado en primera línea, cuando hay una resucitación exitosa de paro cardíaco o de muerte súbita.<sup>43</sup>

## MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

Se recomienda el uso de una placa metálica en el cuello que identifique a los portadores de SQTL y, de ser posible, su variedad genética. Una alternativa es una tarjeta identificadora en la cartera del enfermo.

Se recomienda comunicarse con su médico personal antes de tomar cualquier nuevo medicamento. Está indicado administrar suplementos de potasio en caso de diarrea o vómito. Para pacientes con SQTL1 se deben evitar competiciones atléticas extenuantes o el ejercicio vigoroso, especialmente natación y buceo. En caso del SQTL2 se advierte sobre las fuentes de ruido súbito en el medio ambiente (alarma de los relojes y sonido del teléfono). El teléfono celular se debe poner en modo vibrador.<sup>44</sup> En la figura 3 se presenta un algoritmo de manejo.

## TERAPIA ESPECÍFICA BASADA EN LOS GENES

Aunque los estudios de genética molecular han abierto la posibilidad de orientar el tratamiento hacia el genotipo, esta alternativa está aún en desarrollo y debe verse como terapia coadyuvante, por eso se hará mención a los aspectos del manejo particular de las variantes clínicas de este síndrome.

**Pacientes con SQTL1.** Como los eventos que desencadenan en ellos las manifestaciones ocurren durante la activación simpática, son adecuadamente protegidos con la intervención con los  $\beta$  bloqueadores; si el síncope es recurrente a pesar del tratamiento, está indicada la estelectomía.<sup>41</sup> No se les debe permitir practicar algún deporte de competencia; en particular la natación resulta peligrosa, ya que se asocia a 99% de los episodios de arritmia en estos pacientes. El medicamento R-L3, una benzodiazepina, es hasta la fecha el único activador de los canales lentos de potasio. Actúa acortando la duración del potencial de acción transmembrana y suprime la despolarización posterior temprana en los miocitos ventriculares.<sup>45</sup> El nicorandilo, un abridor de los canales de potasio sensible a ATP, mejora la repolarización a la infusión de epinefrina en pacientes con LQTS 1 y 2, disminu-

yendo el intervalo QT en éstos al disminuir la dispersión transmural y previene la taquicardia helicoidal.<sup>46</sup>

**Pacientes con SQTL2.** Responden mejor a los  $\beta$  bloqueadores en 7% de los casos con paro cardíaco, aunque sin ningún fallecimiento; está indicada la implantación de un cardiovertor-desfibrilador. Como en ellos el factor desencadenante es un ruido súbito, en la habitación de estos enfermos se debe evitar todo aquello que lo produzca. Son especialmente vulnerables cuando el potasio sérico es bajo, por lo que se debe procurar mantenerlo por arriba de 4.5 mmol/L. Los suplementos de potasio y espironolactona han dado buenos resultados: ya que acortan el QTc y mejoran la dispersión del QT con mejoría de la onda T, aunque no se sabe si a largo plazo disminuyen los eventos que amenazan la vida.<sup>47</sup>

**Pacientes con LQTS3.** El manejo clínico de estos enfermos es complejo y poco gratificante para el médico, pues los bloqueadores de los canales de sodio: como mexiletina, lidocaína, y flecainida, pueden prevenir la apertura repetida de estos conductos, acortar el intervalo QT y normalizar la morfología de la onda T.<sup>48</sup> Se recomienda emplear conjuntamente  $\beta$  bloqueadores y mexiletina si no hay la respuesta esperada.

## PRONÓSTICO

En el síndrome de QT largo congénito el pronóstico es malo; sin tratamiento, la mortalidad a 10 años es mayor al 60% y con el tratamiento correcto disminuye hasta menos del 5%. Los factores de mayor riesgo son: sordera congénita, sexo femenino, presentación a una edad temprana, antecedentes de síncope, duración del QTc mayor a 500 ms y presencia de taquicardia ventricular helicoidal o fibrilación ventricular.

Cuando se emplean  $\beta$  bloqueadores, la implantación de un marcapasos o de un desfibrilador automático, la mortalidad disminuye a menos del 10%. Es conveniente comentar que la efectividad en el tratamiento es mayor cuando se conoce el gen afectado en el enfermo, pues el SQTL1 responde satisfactoriamente a  $\beta$  bloqueadores y si se trata de un SQTL3 requieren bloqueadores de canales del sodio e implantación de marcapasos o desfibrilador.<sup>50</sup>

## Referencias

1. González-Hermosillo JA. El electrocardiograma en las caniotipias. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(Supl 1): S79-83.
2. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. *Cardiopatías congénitas*. México: PAC Neonatología-1; Federación Nacional de Neonatología; 2003: 11-8.
3. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. *Arritmias en pediatría*. México: PAC Pediatría-4; Libro 1; 2006: 11-31.

4. 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.
5. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656-83.
6. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103-6.
7. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(Suppl. 1): 118B.
8. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17-21.
9. Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. *Cardiol Rev* 2004; 12(4): 222-34.
10. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MM, Timothy KW et al. MiRPI forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.
11. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keaton M. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
12. Keating M, Atkinson D, Dunn C. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-6.
13. Mohler PJ, Schott JJ, Granolini AO, Dilli KW, Guatimosin S, du Bell WH et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
14. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MM, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997; 17: 338-40.
15. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; 110: 381-8.
16. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, Van Raay TJ et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
17. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson J et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-11.
18. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Laibovial M, Danger C, Barhanin J et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardio auditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-9.
19. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997; 336: 1562-7.
20. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverhamp W, Chan Q, Sun Y et al. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 267-8.
21. Cruz-Robles D, de la Peña-Díaz A, Arce-Fonseca M, García-Trejo JJ, Pérez-Méndez O, Vargas-Alarcón G. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: 467-82.
22. Collins KK, Van Hare GF. Advances in congenital long QT syndrome. *Curr Op Pediatric* 2006; 18(5): 497-502.
23. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek L, Tawil R, Swartz PJ et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation* 2005; 111: 2720-6.
24. Ackerman MJ. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2005; 38 (Suppl. 4): S64-8.
25. del Camino D, Holmgren M, Liu Y, Yellen G. Blocker protection in the pore of a voltage-gated K channel and its structural implications. *Nature* 2000; 403: 321-5.
26. Chen J, Seeböhm G, Sanguinetti MC. Position of aromatic residues in the S6 domain, not inactivation, dictates cisapride sensitivity of HERG and eag potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1246.
27. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-33.
28. Makita N, Horie M, Nakamura T, Tomohiko A, Sasaki K, Yokoi H et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-74.
29. Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, Horie M. Hypokalemia-induced long QT syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-S5 linker of KCNQ1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1048-54.
30. Vargas-Alarcón G. Genética del síndrome de QT largo y síndrome de Brugada. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74 (Supl. 2): S211-3.
31. Tester DJ, Wil ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005; 2: 507-17.
32. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
33. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-69.
34. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. Arritmias en pediatría. En: Arellano-Penagos M, editor. *Cuidados intensivos en pediatría*. 3<sup>a</sup> ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill; 1994: 146-63.
35. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. *Cardiología neonatal*. México: Hospital Infantil Privado; 2001.
36. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic missteps in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115(20): 2613-20.
37. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for cardiac channelopathies: ten questions regarding clinical considerations for heart rhythm allied professionals. *Heart Rhythm* 2005; 2: 675-7.
38. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Aekennan MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 764-8.
39. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 297-351.
40. Moss AJ, Schwartz PJ. 25<sup>th</sup> Anniversary of the International Long QT Syndrome Registry: an ongoing quest to uncover secrets of LQTS. *Circulation* 2005; 111: 1199-201.
41. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826-33.
42. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Canizales-Quintero S, Hernández-Cruz A, Tusié-Luna MT. Nuevas perspectivas en el síndrome de QT largo. *Rev Invest Clin* 2007; 59(1): 57-72.
43. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA et al. Mapping and ablation of ventricular fi-

- brillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925-8.
44. Gómez-Gómez M, Santamaría-Díaz H. *Electrocardiografía neonatal*. 2<sup>a</sup> ed. México: Distribuidora y Editora Mexicana; 1995.
  45. Seeböhm G, Pusch M, Chen J, Sanguinetti MC. Pharmacological activation of normal and arrhythmia-associated mutant KCNQ1 potassium channels. *Circ Res* 2003; 93: 941-7.
  46. Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent *torsades des pointes* in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 102: 706-12.
  47. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1777-82.
  48. Benhorin J, Taub R, Goldmit M, Kerem B, Kass RS, Windman I, Medina A. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation: mutation-specific therapy for long-QT syndrome? *Circulation* 2000; 101: 1698-706.
  49. Schwartz PJ. The congenital long QT syndrome from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259(1): 39-47.
  50. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2184-91.

## Correspondencia:

Dr. Manuel Gómez Gómez  
Parque Zoquiapan Núm. 25,  
Col. Lomas del Parque, 53398,  
Naucalpan de Juárez,  
Estado de México  
Teléfono: 55 76 56 06  
Correo electrónico:  
mangomez38@hotmail.com

**AVISO IMPORTANTE:**

A todos los socios que no están actualizados en sus cuotas, los invitamos a ponerse al corriente pagando las 2 últimas anualidades para seguir recibiendo la Revista Mexicana de Pediatría y los beneficios que esta sociedad les ofrece.

Con la finalidad de facilitarles el desplazamiento hasta nuestras oficinas, les recordamos que contamos con el Servicio de Gestión a domicilio en el D.F. y área metropolitana.