

Síndrome de QT corto

Marleny Cruz Cardentey^a, Annerys Méndez Rosabal^b, Alfredo Vázquez Vigo^c y Alfredo Vázquez Cruz^d

^aEspecialista de I grado en Cardiología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

^bEspecialista de II grado en Cardiología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

^cEspecialista de II grado en Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

^dEspecialista de II grado en Medicina Intensiva. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

El objetivo de esta publicación es profundizar y dar a conocer a la comunidad médica la existencia del síndrome de QT corto (SQTC), descrito recientemente, como una enfermedad eléctrica primaria del corazón, asociada a un riesgo elevado de muerte súbita por arritmias ventriculares malignas y a episodios de fibrilación auricular. Se enfatiza que este cuadro se presenta de forma general en jóvenes sin enfermedad estructural cardíaca. Las mutaciones identificadas en los genes codificadores de la síntesis de los canales de potasio implican una ganancia de su función y, por consiguiente, un acortamiento en la duración del potencial de acción en el período refractario auricular y ventricular. El electrocardiograma muestra un intervalo QT menor de 300 ms con ondas T puntiagudas, aunque con carácter intermitente. El diagnóstico precisa de la exclusión de las causas fisiológicas y extrínsecas que acortan el intervalo QT. Se concluye que el SQTC, aunque infrecuente, debe ser del dominio del personal médico especializado por las implicaciones pronósticas que reviste y que la implantación de un desfibrilador automático es el tratamiento de primera línea en los pacientes sintomáticos. Los fármacos antiarrítmicos del grupo III, en especial la quinidina, representan otra opción terapéutica.

Palabras clave:

Síndrome de QT corto. Canales de potasio. Desfibrilador automático.

Correspondencia: Dr. A. Vázquez.

Departamento de Arritmias y Marcapasos. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

San Lázaro, 701, Centro Habana. Ciudad de La Habana. Cuba.

Correo electrónico: nmcruz@informed.sld.cu

Recibido el 8-10-2008 y aceptado el 26-3-2009.

SHORT QT SYNDROME

The target of this publication is to make a dipper view and to let know to the scientific medical community about the recently description of the short QT syndrome as a heart primary electrical disease, associated to a high sudden death risk due to malignant ventricular arrhythmias and to atrial fibrillation episodes. It is emphasized that this situation can be frequently found in young people, without a structural cardiac disease. The identified mutations in synthesis codifier genes of potassium channels implies a profit of its function, and therefore a reduction in the potential action duration and in atrial and ventricular refractory periods. The electrocardiogram shows a QT interval smaller than 300 ms with sharp T wave, although with an intermittent character. The diagnosis requires the exclusion of physiological and extrinsic causes that make shorter the QT interval. It is concluded that the short QT syndrome, though unfrequent, must be widely known by the specialized medical staff because of the prognosis implications that it has and because the implantation of an automatic desfibrillator constitutes first line therapy in symptomatic patients. The a class III antiarrhythmic drugs, specially quinidine, represent another therapeutic option.

Key words:

Short QT syndrome. Potassium channels. Automatic desfibrillator.

Introducción

Definición

El síndrome de QT corto (SQTC) es una enfermedad eléctrica primaria del corazón de base genética, caracterizada, eléctricamente, por una dismi-

nución en la duración del intervalo QT (IQT), y, clínicamente, por la presencia de arritmias cardíacas y elevada asociación a muerte súbita.

Este síndrome descrito recientemente se inicia a edades relativamente tempranas de la vida y se asocia a episodios de fibrilación auricular y a un riesgo elevado de muerte súbita, y muchas veces el primer síntoma es el episodio letal. Su diagnóstico no precisa de medios sofisticados, son suficientes el electrocardiograma y la historia clínica, herramientas sencillas y accesibles. Por tratarse de un fenómeno funcional, y debido a su frecuente carácter intermitente, no siempre se observa en los trazados electrocardiográficos habituales y se debe buscar en estudios Holter o en secuencias eléctricas.

Breve reseña histórica

Lo describieron por vez primera en el año 2000 Gussak et al¹, los cuales identificaron un IQT corto en 3 miembros de una misma familia, de los cuales uno había presentado varios episodios de fibrilación auricular. Pero la relación definitiva entre el SQTC y la muerte súbita la plantearon Gaita et al² en el año 2003.

En el año siguiente, Brugada et al³ describen en individuos afectados de una misma familia la primera mutación causante del SQTC, ubicada en el gen codificador del componente rápido de la corriente tardía rectificadora de potasio (IKr)³. Poco tiempo después, Bellocq et al⁴ informan en un único paciente, con IQT corto y muerte súbita abortada, una mutación en el gen que codifica el componente lento de la corriente rectificadora tardía de potasio (IKs).

La tercera mutación en el SQTC la identificaron Priori et al⁵ en el 2005, localizada en el gen KCNJ2, causante de las corrientes de repolarización de potasio IK1.

Bases genéticas y electrofisiológicas

Hasta la fecha, se han ligado 3 genes al SQTC: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, todos ellos codificadores de la síntesis de canales iónicos de K⁺ (tabla 1).

KCNH2

Este gen expresa una proteína del canal IKr, encargada de la corriente de salida rápida de K en el inicio de la fase 3 del potencial de acción. Se han identificado 2 mutaciones en familias no relacionadas. En ambas hay una sustitución de aspargina por lisina en el codón 588 del poro del canal.

La mutación suprime la inactivación del canal, con el incremento consiguiente de la corriente neta de salida de K⁺. La ganancia de función del canal IKr genera un acortamiento en la duración del potencial de acción y en el período refractario, tanto auricular como ventricular, lo que justifica la alta asociación de fibrilación auricular y de arritmias ventriculares en este síndrome³ (fig. 1).

KCNQ1

El gen *KCNQ1* codifica una proteína del canal IKs. La primera mutación en este gen la identificaron Bellocq et al⁴ en un varón de 70 años con fibrilación ventricular e IQT corto (290 ms) posreanimación. De forma más reciente, el grupo de Brugada et al identificó una mutación de novo en una recién nacida de 38 semanas con fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta e IQT corto⁶. Ambas mutaciones implican una ganancia de función del canal IKs y, por tanto, un acortamiento de la refractariedad auricular y ventricular.

KCNJ2

El tercer subtipo de SQTC es producido por una mutación en el gen *KCNJ2*, el cual codifica una proteína del canal encargada de la corriente IK1. La mutación se indentificó en una niña de 5 años y en su padre. Ambos mostraban un IQT no excesivamente corto y una onda T con una fase terminal anormalmente rápida; su padre refería además cuadros presincopales y palpitaciones desde la edad de 15 años. Los efectos electrofisiológicos del canal mutante se traducen en una ganacia de función de éste, con la consiguiente aceleración de la repolarización tardía y el acortamiento significativo en la duración del potencial de acción⁵.

Tabla 1. Mutaciones en el SQTC

Subtipos SQTC	Locus cromosomal	Gen	Herencia	Canal iónico afectado	Efecto en el canal	Referencia
I	7q 35-36	<i>KCNH2</i>	AD	IKr	↑	Brugada et al ³
II	11p 15.5	<i>KCNQ1</i>	AD	IKs	↑	Bellocq et al ⁴
III	17q 23.1-q 24.2	<i>KCNJ2</i>	AD	IK1	↑	Priori et al ⁵

AD: autosómica dominante; SQTC: síndrome de QT corto.

El SQTC es una enfermedad genética heterogénea, con un patrón de herencia autosómica dominante⁷. A pesar de un minucioso cribado genético, hay pacientes sintomáticos con QT corto en los que no se ha identificado la mutación responsable. Al igual que en el síndrome de QT largo, la presentación clínica, los desencadenantes del episodio arrítmico y las opciones terapéuticas pudieran estar determinadas por la mutación genética⁸. Se necesitará de estudios futuros para identificar nuevos sitios mutantes, así como para establecer una correlación genotipo-fenotipo en el SQTC.

Todas las mutaciones implican una ganancia de función en una corriente de salida de K^+ y, por tanto, un acortamiento en la duración del potencial de acción y en el período refractario auricular y ventricular. Los diferentes momentos de activación de las corrientes afectadas en cada subtipo de SQTC justifica las diferencias en la magnitud del acortamiento del QT y en la morfología de la onda T.

Como la distribución de las corrientes iónicas en el miocardio no es homogénea, se especula que el acortamiento de la duración del potencial de acción en el SQTC tampoco lo es^{3,9}. Éste se produce de forma preferencial en las células endocárdicas y epicárdicas, las que previamente tienen una duración menor del potencial de acción, lo que acentúa la dispersión de la repolarización entre éstas y las células M. Por otro lado, no se produce acortamiento en el período refractario de las células de Purkinje. La heterogeneidad resultante de la repolarización interventricular e intraventricular generará un sustrato idóneo para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas¹⁰⁻¹².

Se desconocen las influencias del sistema nervioso autonómico en estas mutaciones. El ejercicio, el reposo y el estrés desencadenan el episodio arrítmico^{13,14}. En un joven de 16 años con el diagnóstico de SQTC y desfibrilador automático implantable, se produjo una fibrilación ventricular durante el sueño, desencadenado por un complejo ventricular prematuro con intervalo de acoplamiento corto; en cambio, su padre, con igual diagnóstico, murió de forma súbita de una fibrilación ventricular durante un esfuerzo físico intenso¹⁵. Ello indica que el disparador del episodio arrítmico puede estar determinado por el tipo de mutación.

Recientemente, Antzelevitch et al¹⁶ describieron una nueva mutación en 3 individuos con fenotipo Brugada, QT corto (< 360 ms) e historia personal y familiar de muerte súbita. La mutación se ubicó en los genes encargados de la síntesis de las subunidades α y β del canal lento de Ca^{+2} . La mutación resulta en una pérdida de función del canal, con la

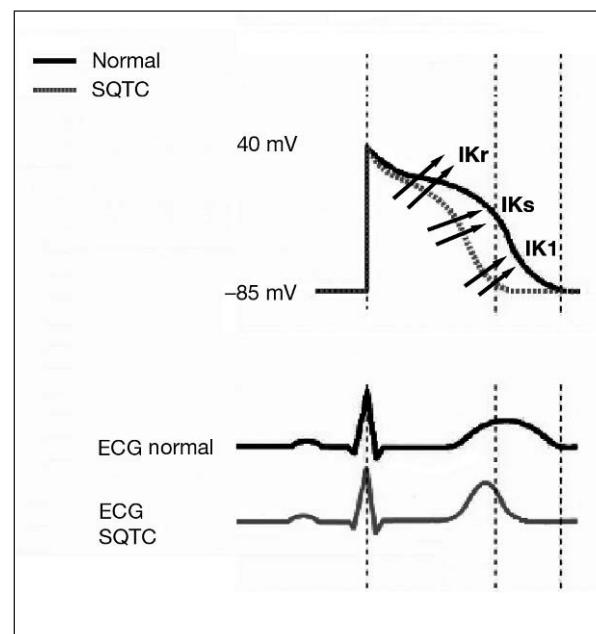


Figura 1. Representación del potencial de acción y su correlación con el electrocardiograma (ECG) en el síndrome de QT corto (SQTC). Ganancia de función en las corrientes de salida IKr, IKr e IK1, con acortamiento en la duración del potencial de acción en el SQTC.

disminución consiguiente en la entrada del ion en la fase 2 del potencial de acción y el acortamiento en los períodos refractarios. La adaptación del QT a la frecuencia cardíaca es patológica, al igual que en los restantes subtipos de SQTC. La quinidina normalizó el QT y previó la reinducción de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico. Sin embargo, a todos los pacientes se les implantó desfibrilador automático implantable debido al riesgo elevado de muerte súbita¹⁶.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es altamente variable, desde formas asintomáticas hasta fibrilación auricular paroxística o permanente, síncope, arritmias ventriculares y muerte súbita^{1,2,13}. La edad de inicio puede ser muy temprana, tanto como en el primer año de vida, y ser la causa de algunos casos de muerte súbita en el lactante². La entidad muestra un porcentaje elevado de una historia familiar de muerte súbita y/o fibrilación auricular.

La inducibilidad de las arritmias ventriculares y de la fibrilación auricular en el estudio electrofisiológico es alta. La no inducibilidad de las arritmias ventriculares no excluye el riesgo futuro de experimentar el episodio. Por esta razón no es el único

factor de estratificación de riesgo en estos pacientes^{13,15}.

Alteraciones electrocardiográficas

1. $\text{QTc} < 300 \text{ ms}$. Con un rango de 220-300 ms para una frecuencia cardíaca entre 60 y 85 latidos por minuto (lpm). Este acortamiento puede ser intermitente (fig. 2). El SQTC tipo 3 no muestra un acortamiento tan acentuado, mide alrededor de 360 ms.

El acortamiento inadecuado o la prolongación del QT secundario a las variaciones de la frecuencia cardíaca obliga a medir y a corregir este intervalo a valores de frecuencia entre 60 y 85 lpm^{5,13}.

2. Pérdida de la adaptación del QT a las variaciones de la frecuencia cardíaca, con una disminución de la pendiente de la curva QT/frecuencia cardíaca, que puede ser un peldaño fundamental en el diagnóstico del SQTC^{2,17}.

3. El 50% de los pacientes exhiben ondas T puntiagudas y simétricas en derivaciones precordiales, que se inicián inmediatamente después de la onda S, con segmento ST muy corto o prácticamente ausente. En el SQTC tipo 3, las ondas T son asimétricas, con una rama ascendente normal y una fase terminal excesivamente rápida de la rama descendente. Esta apariencia peculiar de la onda T puede estar en relación con la aceleración súbita de la fase final de la repolarización del potencial de acción, mediado por las corrientes $\text{IK}_1^{5,13,18}$.

4. Intervalo largo del final de la T al inicio de la P y ausencia de la onda U¹⁰.

Diagnóstico

Hasta la fecha se ha diagnosticado aproximadamente a 40 pacientes con SQTC⁷. Debido a que la longitud del QT es un parámetro clínico modifica-

ble por los cambios de la frecuencia cardíaca, el acortamiento fisiológico de éste debe diferenciarse de los acortamientos de causa extrínseca y del SQTC en sí. Dentro de las causas extrínsecas que acortan el QT se citan las siguientes: taquicardia, hipertotasemia, hipercalcemia, acidosis, intoxicación digitálica, hipertermia y valores elevados de catecolaminas, acetilcolina y testosterona^{13,19-21}.

Para establecer el diagnóstico de SQTC se precisa:

1. QT corto en ausencia de causa extrínseca.
2. Fibrilación auricular y/o fibrilación ventricular, documentadas o con síntomas en relación con estas arritmias.
3. Antecedentes familiares de muerte súbita y/o SQTC.

La existencia de un QT corto aislado, en ausencia de síntomas o historia familiar, debe considerarse un signo electrocardiográfico de QT corto y no el síndrome en sí, tal como sucede con el síndrome de Brugada y el electrocardiograma tipo Brugada. No debe cometerse el error de diagnosticar una entidad fuera del contexto clínico. El desfibrilador automático implantable en una paciente con SQTC correctamente diagnosticado salva una vida, mientras que en un paciente con signo de QT corto representa una carga humana, económica y social.

A todos los pacientes se debe realizar: prueba de esfuerzo; Holter (seguimiento electrocardiográfico) de 24 o 48 h; estudio electrofisiológico para determinar el período refractario auricular y ventricular, y para un protocolo de inducción de taquiarritmia ventricular; así como el cribado genético. Este último aspecto no está extendido a todos los servicios^{13,21}.

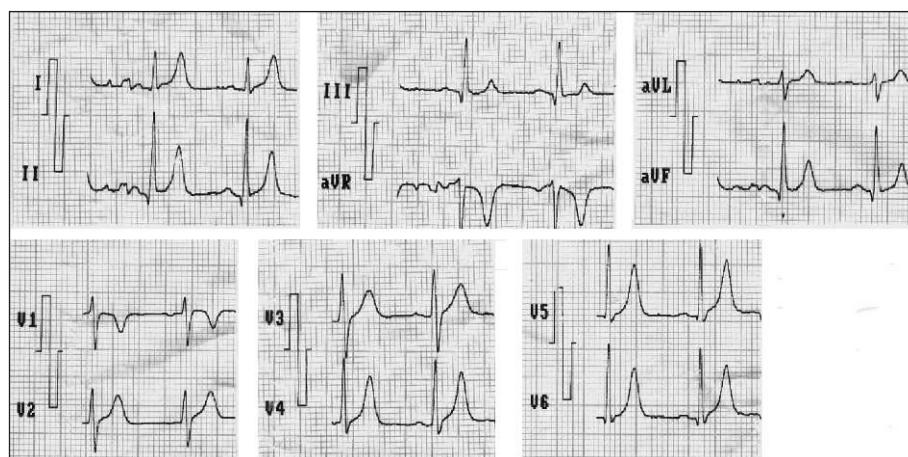


Figura 2. Paciente de 16 años con QT de 280 ms. Un episodio sincopal, sin antecedentes patológicos familiares.

Tratamiento

El riesgo de muerte súbita en las escasas familias estudiadas es alto, por lo que se ha implantado desfibrilador automático en la mayoría de los pacientes sintomáticos^{2,10,13,22}. Un problema frecuente es el tratamiento inapropiado de desfibrilación, secundario al sobresensaje de la onda T. Esta situación se resuelve mediante la reprogramación con algoritmo de supresión de la onda T, y con la adición de quinidina, la cual normaliza el IQT y disminuye la amplitud de la onda T^{13,17,22}.

El tratamiento farmacológico para prevenir la muerte súbita debe tratarse con precaución. Sólo se ha utilizado en individuos con mutaciones en los canales IKr¹⁷. Se considera tratamiento de segunda línea en pacientes con riesgo alto de muerte súbita, de existir negativa para el implante del dispositivo o imposibilidad para realizarlo. Sin embargo, el tratamiento farmacológico es de utilidad en la supresión de los episodios de fibrilación auricular y el sobresensaje de la onda T, situaciones frecuentes en el SQTC.

De los fármacos con potencial efectividad en el SQTC, el sotalol y el ibutilide no prolongan el IQT en las investigaciones realizadas^{3,23,24}. La flecainida, aunque lo prolonga, no disminuye la inducibilidad de fibrilación ventricular en la estimulación programada²⁵. Sólo la quinidina resultó efectiva en prolongar el IQT, restituir la mala adaptación a los cambios de frecuencia cardíaca, disminuir la amplitud de la onda T y prevenir la inducción de fibrilación ventricular en el estudio electrofisiológico^{17,22,24,25}. La propafenona se usó con éxito en 2 pacientes para suprimir los paroxismos de fibrilación auricular²⁵.

Se concluye que el SQTC, aunque infrecuente, debe tenerse en consideración como posibilidad diagnóstica ante toda persona joven con episodios de muerte súbita y/o episodios de fibrilación auricular con elementos electrocardiográficos característicos o indicativos. Se deben descartar las causas extrínsecas de acortamiento del IQT. El cardiodesfibrilador automático implantable es el tratamiento de primera línea en pacientes con arritmias ventriculares malignas. Los fármacos antiarrítmicos del grupo III, en especial la quinidina, representan una opción terapéutica válida.

Bibliografía

- Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94:99-102.
- Giata F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108:965-70.
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109:30-5.
- Bellocq C, Van Ginneken CA, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MMAM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT- interval syndrome. *Circulation*. 2004;109:2394-7.
- Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by mutation in the HCN2 gene. *Circ Res*. 2005;96:800-7.
- Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res*. 2005;68:433-40.
- Wilde AAM, Bezzina CR. Genetic of cardiac arrhythmias. *Heart*. 2005;91:1352-8.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long QT- syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866-74.
- Antzelevitch C, Dumaine R. Electrical heterogeneity in the heart: physiological, pharmacological and clinical implications. En: Page E, Fozard HA, Solaro RJ, editors. *Handbooks of Physiology: The Heart*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 654-92.
- Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ*. 2005;173:1349-54.
- Weiss DL, Seemann G, Sachse FB, Dössel O. Modelling of short QT syndrome in a heterogeneous model of human ventricular wall. *Europace*. 2005;7:105-17.
- Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythogenesis in a canine ventricular-wedge model of short - QT syndrome. *Circulation*. 2004;110:3661-6.
- Wolpert C, Schimpf R, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Borggrefe M. Clinical characteristics and treatment of short QT syndrome. *Expert Rev Ther*. 2005;4:611-7.
- Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, Padula M, Morgia V, Postorino C, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol*. 2006;98:933-5.
- Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, Wolpert C. Short QT syndrome: Successful prevention of sudden death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*. 2005;2:416-7.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of- function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
- Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumaine R, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:54-8.
- Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006;27:2240-7.
- Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Wooley RL, et al. In vivo androgen treatment shortens the IQT and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchectomized male rabbits. *Cardiovasc Res*. 2003;57:28-36.
- Lu LX, Zhou W, Zhang X, Cao Q, Yu K, Zhu C. Short QT syndrome: a case report and review of literature. *Resuscitation*. 2006;71:115-21.
- Schulze-Bahr E, Breithardt G. Short QT interval and short QT syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:397-8.
- McPate Duncan RS, Witchel HJ, Hancox JC. Disopyramide is an effective inhibitor of mutant HERG K⁺ channels involved in variant 1 short QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:563-6.
- Lees-Miller JP, Duan Y, Teng GQ, Duff HJ. Molecular determinant of high-affinity dofetilide binding to HERG1 expressed in Xenopus oocytes: involvement of S6 sites. *Mol Pharmacol*. 2000;57:367-74.
- Wettwer E, Grundke M, Ravens U. Differential effects of the new Class-III antiarrhythmic agents almokalant, e-4031 and d-Sotalol, and of quinidine, on delayed rectifier currents in guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1992;26:1145-52.
- Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calò L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1494-9.