

Variaciones espontáneas en la duración de los intervalos QTc en pacientes con síndromes de intervalo QT largo hereditarios

Spontaneous Variability of QTc Interval in Patients with Congenital Long QT Syndrome

HYUN SOK YOO, ALAN SOMMI, ISABEL KONOPKA, MARIO PRINCIPATO, NORMA PIZZARELLI, RITA TEPPER, PABLO FERNÁNDEZ, HUGO GARRO, JUSTO CARBAJALES, RAFAEL ACUNZO

RESUMEN

Introducción: La medición del intervalo QTc es una herramienta indispensable para diagnosticar y estratificar el riesgo de eventos cardíacos adversos en los pacientes (p) con los síndromes de QT largo (SQTL) hereditarios. Los intervalos QTc pueden variar en forma ostensible y prolongarse de manera intermitente solo antes, durante o después de un evento arrítmico.

Objetivos: Determinar si, en los pacientes con SQTL, existen variaciones significativas de los intervalos QTc cuando se mide en varias oportunidades.

Material y métodos: Se midieron la duración de los intervalos QTc en tres ECG registrados cada 7 días, en 25 pacientes con SQTL y 15 controles sanos.

Resultados: Los intervalos QTc variaron de manera significativa en ambos grupos. Los valores mínimos y máximos de QTc fueron de 492 mseg (rango intercuartil [RIC] 25-75: 463,5-501,5) y 522 mseg (RIC: 503,5-543) en pacientes con SQTL ($p < 0,0001$), respectivamente. En los individuos sanos, dichos valores fueron de 409 mseg (RIC: 395-418) y 423 mseg (RIC: 413-431) ($p < 0,001$). En el 56% de los pacientes, las mediciones de los intervalos QTc oscilaron por encima y por debajo de 500 mseg. El 24% tuvo un intervalo QTc siempre por debajo de 500 mseg y el 20% siempre por encima. El intervalo QTc siempre fue mayor de 500 mseg en el 50% de los sintomáticos y en el 10,5% de los asintomáticos.

Conclusiones: En los pacientes con SQTL, los intervalos QTc varían significativamente. Una única determinación no es suficiente para estratificar el riesgo.

Palabras claves: Intervalo QTc - Variaciones - Síndrome de intervalo QT largo

ABSTRACT

Background: QTc interval assessment is an essential tool to diagnose and stratify the risk of adverse cardiac events in patients with congenital long QT syndromes (LQTS). QTc intervals can markedly vary in shape and be intermittently prolonged only before, during and after an arrhythmic event.

Objectives: The aim of this study was to assess whether QTc intervals measured on different occasions vary significantly in patients with congenital LQTS.

Methods: QTc intervals were measured from three ECG recorded every 7 days, in 25 patients and 15 healthy controls.

Results: Both groups evidenced significant QTc interval variability. In patients with LQTS, minimum and maximum QTc were 492 ms (25-75 interquartile range (IQR) 463.5-501.5) and 522 ms (IQR 503.5-543), respectively ($p < 0.0001$). In healthy individuals, these values were 409 ms (IQR 395-418) and 423 ms (IQR 413-431) ($p < 0.001$). In 56% of patients, QTc intervals varied above and below 500 ms, in 24%, they were always below 500 ms and in 20% they were always above this value. QTc interval was always above 500 ms in 50% of symptomatic patients and in 10.5% of asymptomatic ones.

Conclusions: QTc intervals vary significantly in patients with LQTS. A single assessment is not enough to stratify risk.

Key words: QTc interval - Variations - Long QT syndrome

Abreviaturas

DE	Desviación estándar	SQTL	Síndrome de intervalo QT largo
RIC	Rango intercuartil		

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de intervalo QT largo (SQTL) hereditarios constituyen un conjunto de afecciones que se manifiesta

en el ECG por una prolongación anormal de la repolarización ventricular y predisponen, a sus portadores, a padecer taquiarritmias ventriculares potencialmente malignas que pueden provocar la muerte súbita. (1)

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:410-414. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i5.10292>

Recibido: 16/04/2017 - Aceptado: 11/07/2017

Dirección para separatas: Dr. Hyun Sok Yoo. División Cardiología. Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía. Urquiza 609, (C1221ADC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. e-mail: hyunsok_y@hotmail.com

División Cardiología. Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

La medición de la duración del intervalo QTc en el ECG de superficie es una herramienta indispensable para diagnosticar a los individuos que padecen de esta afección y el riesgo de padecer los eventos cardíacos adversos (síncope o muerte súbita) guarda una relación estrecha con la duración del intervalo QTc, sobre todo, cuando es mayor de 500 mseg. (2, 3)

Muchos factores influyen la duración del intervalo QTc. Entre ellos se pueden mencionar: la frecuencia cardíaca, la edad, el sexo, el ritmo circadiano y diversas situaciones clínicas como los cambios hormonales, las anomalías electrolíticas, la administración de ciertos fármacos y la ingesta de algunas comidas y bebidas. (4-7)

Por todo lo mencionado, los intervalos QTc pueden sufrir variaciones muy ostensibles y puede prolongarse de manera intermitente solo antes, durante o después de un evento arritmico. (8)

A pesar de ello, el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con dicha afección se basa en la medición del intervalo QTc obtenido de un único registro ECG durante las horas diurnas. (9, 10)

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si, en los pacientes con SQTL, existen variaciones en la duración de los intervalos QTc cuando se los mide en varias oportunidades con condiciones similares. Y si existieran dichas variaciones ¿pueden tener significado pronóstico disímil en los pacientes con el SQTL hereditario?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó a hombres y mujeres de 10 a 40 años con diagnóstico de SQTL hereditario según los criterios electrocardiográficos y clínicos de Schwartz y los de Keating. (9, 10) De cada uno de ellos, se obtuvieron registros ECG de doce derivaciones simultáneas (ECGLab 2.0 EE. UU.) con un lapso de 7 días entre cada uno de ellos. Todos los trazados se obtuvieron en condiciones similares: durante las horas de mañana, después de 10 min de reposo y luego de 2 h del desayuno y sin ingesta de alimentos o bebidas que podrían alterarlos. (7)

Se midieron en forma automática las diferentes ondas, intervalos, segmentos y ejes de los complejos QRS, que fueron verificados y corregidos en forma manual por dos observadores independientes. El intervalo QTc se definió como la medida de tiempo (mseg) entre el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. (11) Se consideró como el final de la onda T al punto de retorno a la línea base isoeletrica en ECG de superficie. En los casos en donde no se pudo determinar el final de la onda T, se aplicó el método tangencial. (8) El intervalo QTc se midió en las doce derivaciones del ECG de superficie en forma simultánea en cinco latidos consecutivos y sus valores fueron promediados y corregidos en función de la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, en segundos). (12)

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron expresadas en media \pm desviación estándar (DE) o en mediana y su rango intercuartil (RIC) 25-75, según fuese su tipo de distribución normal o no paramétrica. Para las comparaciones se utilizaron la prueba "t" de Student y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon según correspondiese. Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes (%) y se compararon mediante

la prueba de chi cuadrado. Se consideró como significativo un valor de p menor de 0,05.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aceptado por el Comité de Ética de la Institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 25 pacientes (8 mujeres) con SQTL de 23 ± 14 años y 15 individuos sanos $22,5 \pm 14$ años (6 mujeres). Seis pacientes con SQTL tuvieron episodios sincopales recurrentes. Todos tenían antecedentes familiares de muerte súbita (Tabla 1). Los intervalos QTc variaron de manera significativa en ambos grupos. La mediana de los valores mínimos y máximos de QTc fueron de 492 mseg (RIC 25-75: 463,5 mseg - 501,5 mseg) y 522 mseg (RIC 25-75: 503,5 mseg - 543 mseg) en los pacientes con SQTL ($p < 0,0001$), respectivamente. En los individuos sanos dichos valores fueron de 409 mseg (RIC 25-75: 395 mseg - 418 mseg) y 423 mseg (RIC 25-75: 413 mseg - 431 mseg) ($p < 0,001$) (Tabla 2). La frecuencia cardíaca no mostró variaciones espontáneas significativas (76 ± 19 mseg y 78 ± 20 mseg en los portadores de SQTL [$p = NS$] y 80 ± 17 mseg y 82 ± 19 mseg en los controles sanos [$p = NS$]).

En 14 pacientes (56%) las mediciones de los intervalos QTc oscilaron por encima y por debajo de los 500 mseg. Seis (24%) tuvieron una duración de los intervalos QTc siempre por debajo de 500 mseg y 5 (20%) siempre por encima. Un ejemplo de las variaciones se muestra en la Figura 1.

De los 6 pacientes con antecedente de síncope, 3 (50%) tuvieron siempre los intervalos QTc mayores de 500 mseg; en 2 (33,3%), el intervalo QTc fluctuó por encima y por debajo; y, en uno (16,6%), siempre estuvo por debajo de los 500 mseg. Entre los 19 pacientes asintomáticos, 2 (10,5%) tuvieron siempre los intervalos QTc por encima de los 500 mseg y 5 (26,3%), siempre por debajo; 12 (63,1%) mostraron oscilaciones por encima y por debajo de los 500 mseg (Tabla 3).

Tabla 1. Datos clínicos

	SQTL (n = 25)	Sanos (n = 15)
Edad (media \pm DE)	23 ± 14	$22,5 \pm 14$
Sexo femenino	8	6
Antecedentes familiares con MS	25	0
Síncope	6	0

SQTL Síndrome de intervalo QT largo

Tabla 2. La mediana de los intervalos QTc mínimo y máximo con su respectivo rango intercuartil (RIC) de los pacientes con SQTL y de los controles sanos

	QTc mín. (RIC) mseg	QTc máx. (RIC) ms	p
SQTL	492 (463,5-501,5)	522 (503,5-543)	$< 0,0001$
Sanos	409 (395-418)	423 (413-431)	$< 0,001$

RIC Rango intercuartil

SQTL Síndrome de intervalo QT largo

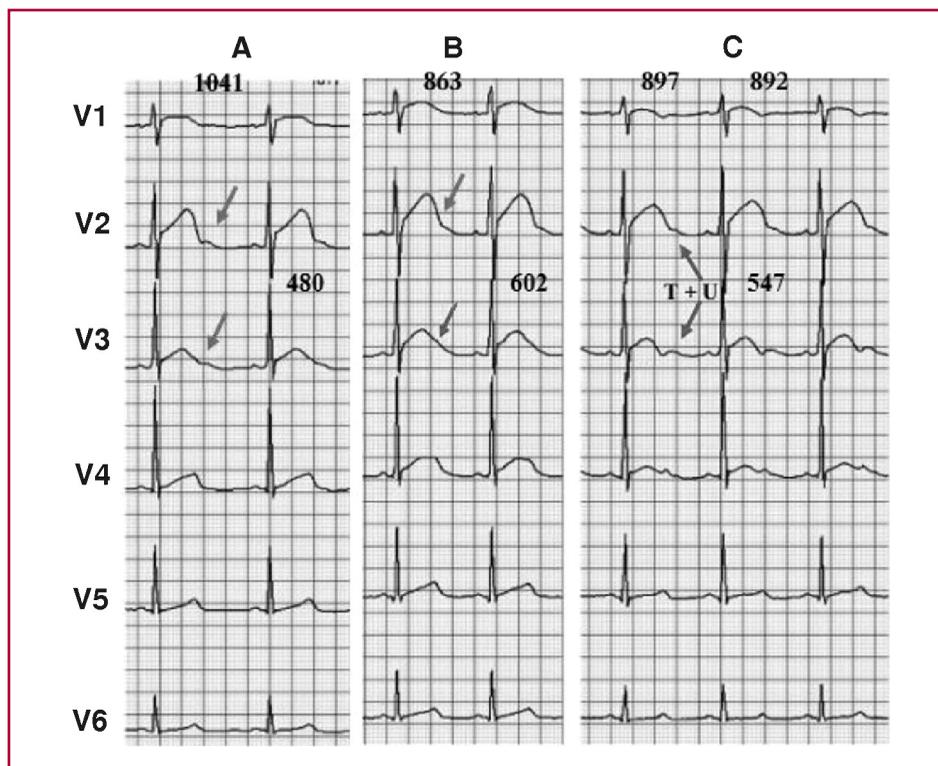


Fig. 1. ECG seriados con un lapso de 7 días entre cada uno de los registros, en un paciente con SQTl hereditario. Los trazados muestran cambios morfológicos en la onda T y variaciones en la duración de los intervalos QTc en los diferentes registros. **A.** En el primer ECG, con un intervalo RR de 1041 mseg, el intervalo QTc midió 480 mseg. La onda U se inscribe antes del final de la onda T (flecha). **B.** ECG registrado a la semana. Con un intervalo RR de 863 mseg, el intervalo QTc midió 602 mseg. Las ondas T y U se fusionaron (flecha). **C.** En el último ECG, con un intervalo RR de 897 mseg, el intervalo QTc midió 547 mseg. La onda U se separa de la onda T previa (flecha).

	Sintomáticos	Asintomáticos	p
QTc siempre \geq 500 mseg	3 (50%)	2 (10,5%)	0,03
QTc \geq y < 500 mseg	2 (33,3%)	12 (63,1%)	NS
QTc siempre < 500 mseg	1 (16,6%)	5 (26,3%)	NS

Tabla 3. Proporción de individuos con variaciones o sin estas del intervalo QTc entre los pacientes con el SQTl sintomáticos y asintomáticos

DISCUSIÓN

El SQTl hereditario descrito por Jervell y Lange-Nielsen en 1957 y por Romano y Ward en 1964 es un síndrome cardíaco familiar que se caracteriza por una alteración en la repolarización ventricular y se manifiesta por una prolongación anormal en la duración de intervalo QTc en el ECG de superficie, hecho que predispone a la aparición de las arritmias ventriculares potencialmente letales (*torsades de pointes*, fibrilación ventricular o ambas). (13, 14)

Hasta el momento se revelaron un total de quince genotipos de SQTl hereditario (LQT1-15) con mutaciones distribuidas en diferentes genes específicos (KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2, ANKB, KCNJ2, CACNA1c, CAV3, SCN4B, AKAP9, SNTA1, GIRK4, CALM1 y CALM2, respectivamente) que codifican a las proteínas que conforman los canales del potasio, del sodio y del calcio. (15) En alrededor del 25% de los pacientes, se desconoce cuál es la mutación genética específica y el diagnóstico se basa únicamente en la medición de los intervalos QTc en ECG de superficie. (16)

La duración de los intervalos QTc puede variar en forma dinámica y espontánea según el sexo, la edad, las alteraciones del medio interno, el uso de ciertos fármacos y bebidas/comidas tanto en los individuos con patologías cardíacas como en aquellos sanos. (4, 7, 17-20)

Desde hace dos décadas, se sabe que la duración del intervalo QTc varía según un patrón circadiano, que es mayor durante la noche (sueño) que el día (vigilia), guarda una relación inversa con los cambios de la frecuencia cardíaca y refleja influencias que ejerce el sistema nervioso autónomo simpático (que abrevia los intervalos QT y RR) y parasimpático (que los prolonga). La medición continua de la duración de los intervalos QT a través del monitoreo ECG dinámico de 24 h (Holter) mostró que el momento de mayor duración fue el que abarcó las primeras horas después de despertar. Este fenómeno se debe a que la abreviación del intervalo QT (que requiere cambios en la duración de potencial de acción de las células miocárdicas ventriculares) es más tardío (histéresis del QT) que el aumento de la frecuencia cardíaca. (21, 22)

Varios estudios realizados en animales o en humanos (aquellos dependientes de marcapasos definitivo, con denervación autonómica por haber padecido un trasplante cardíaco o en la neuropatía diabética) confirman que el sistema nervioso autónomo ejerce influencias en la duración de los intervalos QTc y actúa en forma directa (mediante las modificaciones sobre las corrientes iónicas que originan el potencial de acción) o de manera indirecta (a través de los cambios de intervalos RR). (23-26)

En 2009, Hinterseer y cols. mostraron que la duración de los intervalos QTc de los pacientes con SQTL hereditario varía de manera dinámica, de latido a latido. Según estos autores, los portadores de la afección, en especial los considerados de alto riesgo (con un intervalo QTc \geq 500 mseg o con antecedentes de episodios sincopales), tuvieron una variación significativa en la duración de los intervalos QTc cuando se la midió en 30 latidos consecutivos. (27)

Los resultados de nuestra investigación mostraron que los pacientes con el SQTL hereditario presentan variaciones marcadas en la duración del intervalo QTc cuando se las miden en ECG registrados en diferentes días (lapso de 7 días entre cada registro ECG). Resultado que es similar, pero en el corto plazo fue observado por Hinterseer y cols. (27) Un intervalo QTc que midió siempre \geq 500 mseg en los tres ECG registrados fue un hallazgo común entre los pacientes sintomáticos (con antecedentes de episodios sincopales) que los asintomáticos (50% versus 10,5%, respectivamente. $p = 0,03$). Se observó, además, amplias fluctuaciones en la duración de los intervalos QTc por encima y por debajo de los 500 mseg en individuos de ambos grupos (33,3% versus 63,1%, $p = \text{NS}$) e, incluso, en ocasiones, se registraron valores por debajo de los 460 mseg.

Se suele diagnosticar el SQTL hereditario (un intervalo QTc \geq 480 mseg en los individuos asintomáticos o un intervalo QTc \geq 460 mseg en los individuos con síncope) y estratificar el riesgo de padecer eventos cardíacos adversos (un intervalo QTc \geq 500 mseg) de los afectados midiendo la duración del intervalo QTc en un único y aislado registro ECG. (2, 3)

Según los resultados de nuestro estudio, la evaluación de los intervalos QTc obtenidos en diferentes ECG registrados con un lapso de varios días entre ellos es más apropiada tanto para diagnosticar como para estratificar el riesgo de padecer eventos cardíacos adversos en los pacientes con SQTL hereditario y evitar, de esta manera, la toma de decisiones terapéuticas erróneas.

Limitaciones

El presente estudio evaluó la magnitud de las variaciones espontáneas y dinámicas de los intervalos QTc a mediano plazo en pacientes con SQTL hereditario. Al incluir únicamente un número limitado ($n = 25$) de pacientes de edad comprendida entre 10 y 40 años, los resultados no se pueden generalizar a todos los portadores de la afección. El diagnóstico de SQTL se basó

en criterios clínicos y electrocardiográficos según las recomendaciones de las guías internacionales vigentes. No se realizó mapeo genético, razón por la cual, las diferencias entre los distintos genotipos (LQT1-15) en la variación de los intervalos QTc no se analizaron.

CONCLUSIONES

Los intervalos QTc de los pacientes con SQTL hereditario pueden sufrir variaciones significativas en ECG obtenidos en diferentes semanas. De este modo, una única medición del intervalo QTc no sería suficiente para estratificar el riesgo de padecer eventos cardíacos adversos en los pacientes con SQTL hereditario.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz PJ, Periti M, Melliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975;89: 378-90. <http://doi.org/fd4253>
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Eng J Med* 2003;348:1866-74. <http://doi.org/bhkc4r>
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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;35:2793-867. <http://doi.org/f3p5qz>
- Moss A. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72:23-5. <http://doi.org/cpsn3z>
- Sarma JSM, Venkataraman K, Nicod P, Polikar R, Smith J, Schoenbaum MP, et al. Circadian rhythmicity of rate-normalized QT interval in hypothyroidism and its significance for development of class III antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1990;66:959-63. <http://doi.org/ftzgj>
- Ong JJ, Sarma JS, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implication for the mechanism of sudden death. *Am Heart J* 1993;125:744-52. <http://doi.org/bmvnhr>
- Zitron E, Scholz E, Owen RW, Lück S, Kiesecker C, Thomas D, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation* 2005;111:835-8. <http://doi.org/cp6fzz>
- Acunzo RS. Las taquicardias ventriculares multiformes en pacientes con intervalo QT prolongado. En: Elizari MV, Chiale PA (Eds). *Arritmias cardíacas: bases celulares, diagnóstico y tratamiento*. 1.a ed. Editorial Propulsora literaria, 1998: 395-413. <http://doi.org/cgnc>
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993; 88:782-4. <http://doi.org/b6dzch>
- Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;252:704-6. <http://doi.org/cgnd>
- Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval on the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378-88. <http://doi.org/c72gxn>

12. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
13. 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. <http://doi.org/c72gxn>
14. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr* 1963;15:1155-64.
15. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype and phenotype guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2013;38:417-55. <http://doi.org/f5c9gx>
16. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005; 294: 2975-80. <http://doi.org/fhrx93>
17. Selzer A, Wray W. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1964;30:17-26. <http://doi.org/cgnf>
18. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074-7. <http://doi.org/kjlf>
19. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991;84:1516-23. <http://doi.org/ijx>
20. Goldberg RJ, Bengtson J, Chert ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (the Framingham heart study experience). *Am J Cardiol* 1991;67:55-8. <http://doi.org/bnhqg9>
21. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehler FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc: How is long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:76-83. <http://doi.org/cdvtgm>
22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92. <http://doi.org/cgnj>
23. Pagani M, Malfatto G, Pierini S. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:143-53. <http://doi.org/cftqkj>
24. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990;67:615-27. <http://doi.org/cgnk>
25. Amlie JP, Refsum H. Vagus-induced changes in ventricular electrophysiology of the dog heart with and without β -blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981;3:1203-10. <http://doi.org/bngdx4>
26. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the QT interval. Influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986;55:253-8. <http://doi.org/dcvj8h>
27. Hinterseer M, Beckmann BM, Morten B, Pfeufer A, Dalla Pozza R, Loeff M, et al. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103:1244-8. <http://doi.org/c94mr6>