

SÍNDROME CONGÉNITO DEL QT LARGO

CECILIA CALZADA GARCÍA-MORA *R2 de Pediatría HJRJ*

M^a ISABEL MORERA SANZ *FEA APP CS Adoratrices*

MARÍA TORRES RICO *FEA Pediatría*

MARÍA LUISA DOMINGUEZ QUINTERO *FEA Pediatría*

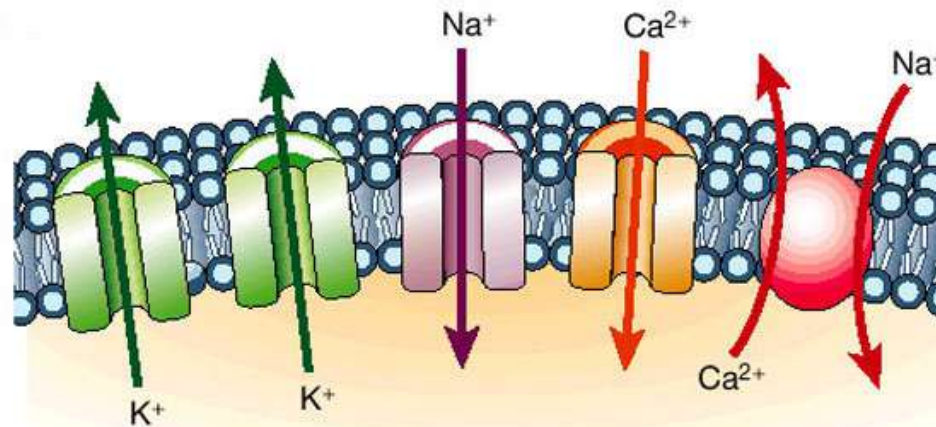
JUNIO 2019

CANALOPATÍAS

- Las canalopatías son enfermedades cardíacas hereditarias provocadas por alteraciones en los canales iónicos. El origen de estas últimas se debe a mutaciones en los genes que codifican las proteínas que forman dichos canales, alterando su función y, por consiguiente, la formación del potencial del acción.
- No están asociadas a cardiopatías estructurales y, por tanto, el corazón es macroscópicamente y microscópicamente normal.
- El diagnóstico se basa en alteraciones electrocardiográficas específicas de cada una de ellas, pero pueden presentar un ECG basal normal.
- Se asocian con la presencia de arritmias ventriculares potencialmente letales y, por tanto, pueden ser causa de muerte súbita.

CANALOPATÍAS

- Incidencia de entre 0.2-0.8 casos de muerte súbita inexplicada en la infancia en menores de 1 año por cada 1.000 RN vivos.
- Tercera causa de muerte infantil (tras anomalías congénitas y cromosomopatías, y enfermedades relacionadas con la prematuridad).
- Las canalopatías son las responsables de hasta el 20% de los pacientes con síndrome de muerte súbita infantil.



CANALOPATÍAS

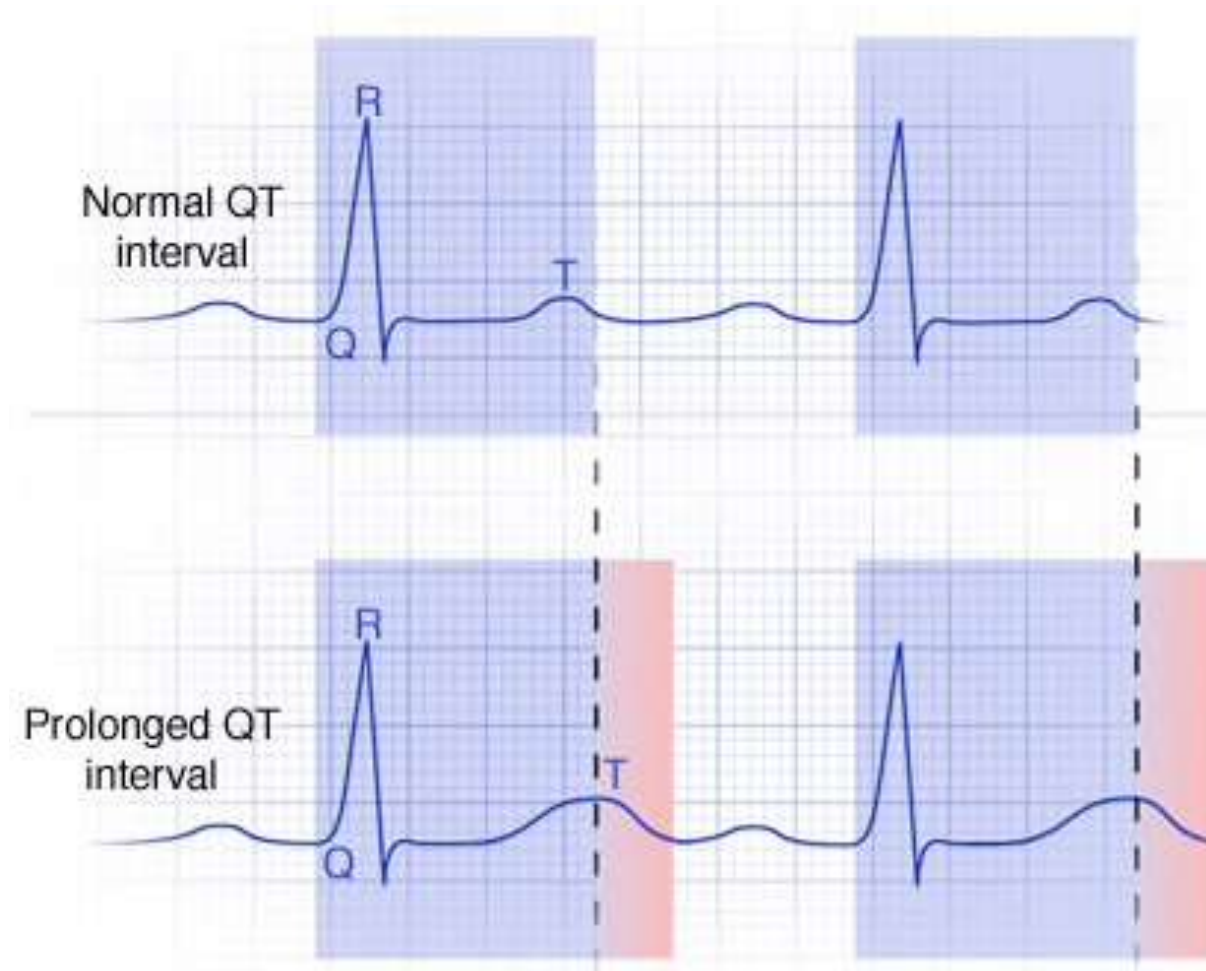
- **SÍNDROME DE QT LARGO.**
- **TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA.**
- **SÍNDROME DE BRUGADA.**
- **SÍNDROME DE REPOLARIZACIÓN PRECOZ.**
- **SÍNDROME DE QT CORTO.**
- **ALTERACIÓN PROGRESIVA DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA.**

DEFINICIÓN

El **síndrome de QT largo** (LQTS) es un trastorno de la repolarización miocárdica ventricular que se caracteriza por un intervalo QT prolongado en el ECG que puede provocar arritmias ventriculares sintomáticas y un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca.

PUEDE SER:

- **ADQUIRIDO.**
- **CONGÉNITO.**



SÍNDROME QT LARGO ADQUIRIDO

- **ALTERACIONES METABÓLICAS:**

- HipoK.
- HipoMg.
- HipoCa.
- Anorexia nerviosa.
- Hipotiroidismo.

- **BRADIARRITMIAS:**

- Disfunción del nodo sinusal.
- Bloqueos AV de 2º o 3º grado.

- **ENFERMEDADES INTRACRANEALES**

- **INFECCIÓN VIH**

- **HIPOTERMIA**

- **INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.**

- **DROGAS.**

- Cocaína.
- Hierbas.

SÍNDROME QT LARGO ADQUIRIDO

- **FÁRMACOS:**

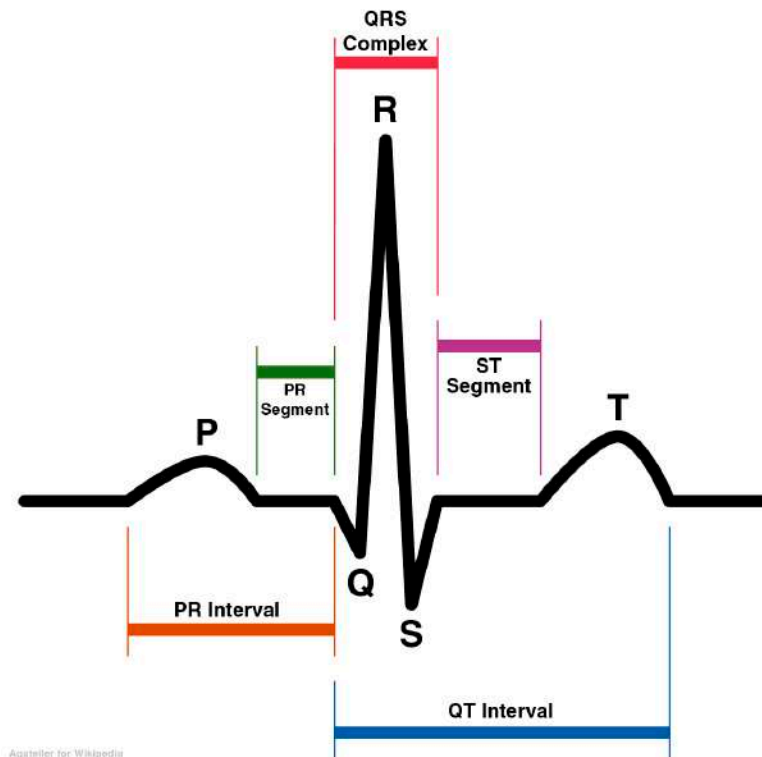
- Antiarrítmicos.
- Antimuscarínicos.
- **Antibióticos.**
 - Macrólidos.
 - Fluroquinolonas.
 - Metronidazol.
- **Antifúngicos.**
- **Antimaláricos y antituberculosos.**
- Antirretrovirales.
- **Antihistamínicos.**
- Antineoplásicos.
- Analgésicos y sedantes.
- **Broncodilatadores.**
- Diuréticos.
- **Antieméticos.**
- **Antidiarreicos.**
- **Agonistas y antagonistas de hormona gonadotropina.**
- Fármacos neurológicos.
- Antipsicóticos.
- Antidepresivos.
- Vasodilatadores.



SÍNDROME QT LARGO
CONGÉNITO
(Canalopatía)

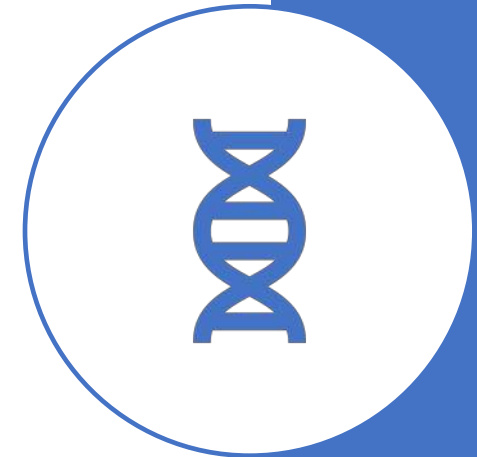
EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia: 1/2000 RN vivos.
- Prevalencia (genotipo + / fenotipo -): 1/1000 personas.
- Penetrancia 25-30%.

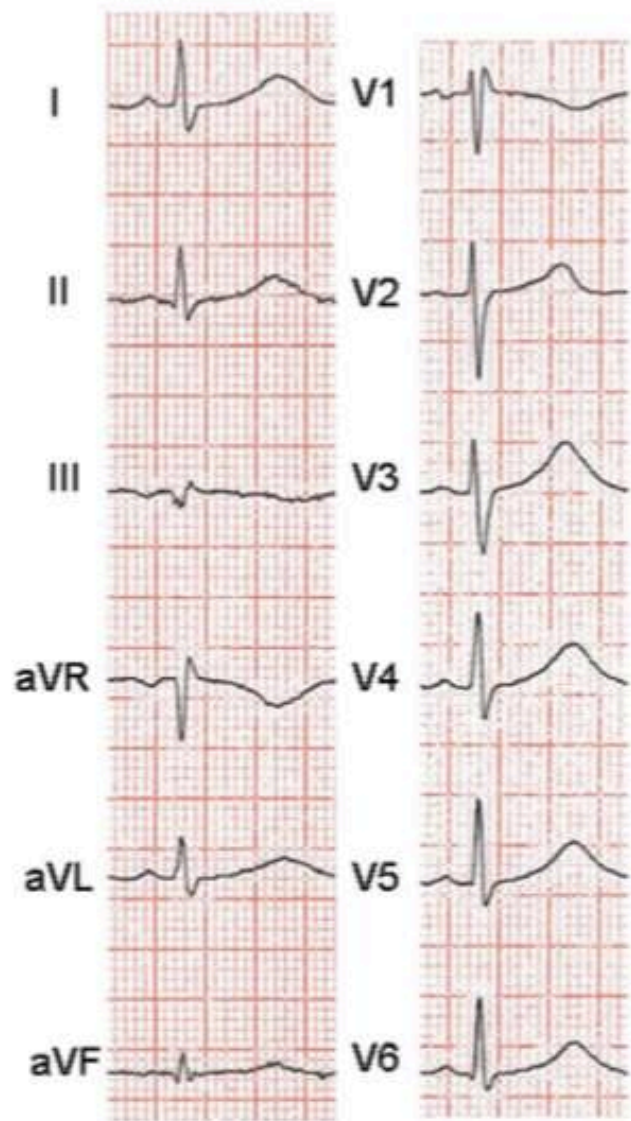


GENÉTICA

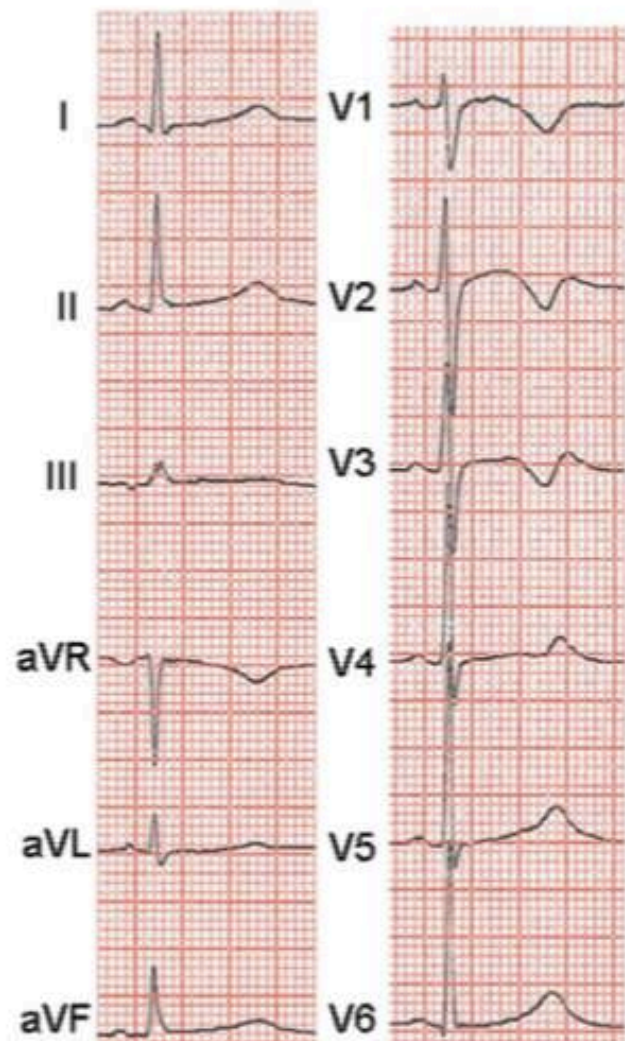
- Existen 17 genes implicados en LQTS.
- Mutaciones en 3 de ellos suponen el 75% de los casos:
 - KCNC1 (**LQT1**): 35%.
 - KCNH2 (**LQT2**): 25-35%.
 - SCN5A (**LQT3**): 5-10%.
- En un 20% no se conoce la mutación genética.



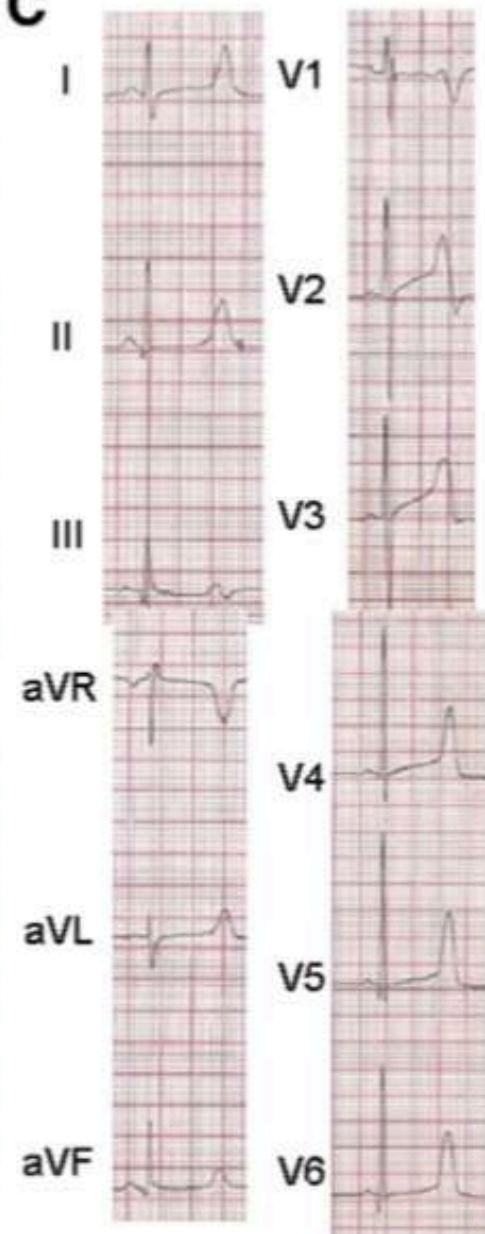
Gene	Locus	Protein
Major LQTS genes		
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	11p15.5	I_{Ks} potassium channel alpha subunit (KVLQT1, Kv7.1)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	7q35-36	I_{Kr} potassium channel alpha subunit (HERG, Kv11.1)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (NaV1.5)
Minor LQTS genes		
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	Yotiao
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (CaV1.2)
<i>CALM1</i>	14q32.11	Calmodulin 1
<i>CALM2</i>	2p21	Calmodulin 2
<i>CALM3</i>	19q13.2-q13.3	Calmodulin 3
<i>CAV3</i>	3p25	Caveolin-3
<i>KCNE1</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MinK)
<i>KCNE2</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MiRP1)
<i>KCNJ5</i>	11q24.3	Kir3.4 subunit of I_{KACH} channel
<i>SCN4B</i>	11q23.3	Sodium channel beta 4 subunit
<i>SNTA1</i>	20q11.2	Syntrophin-alpha 1

A

LQT1

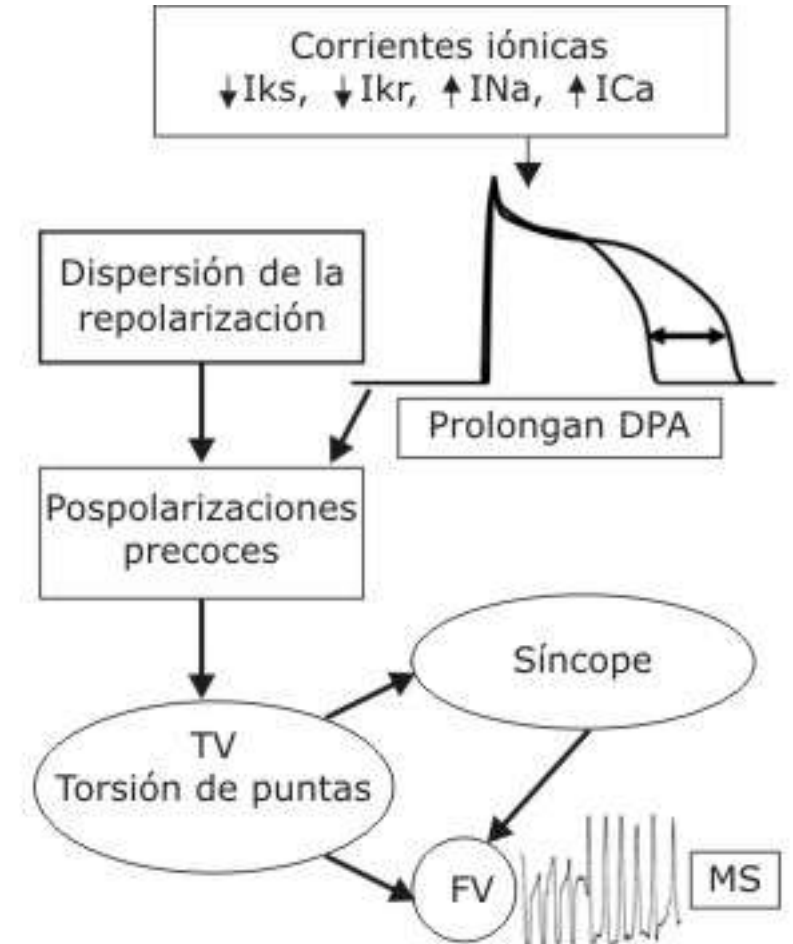
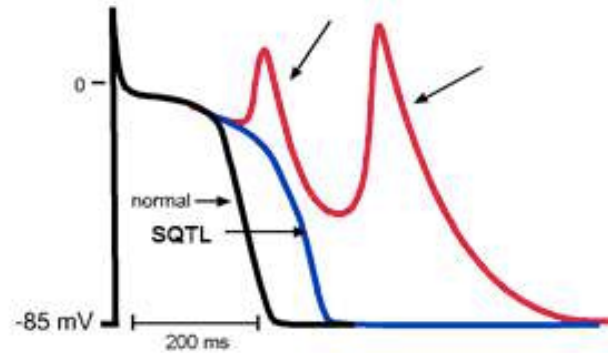
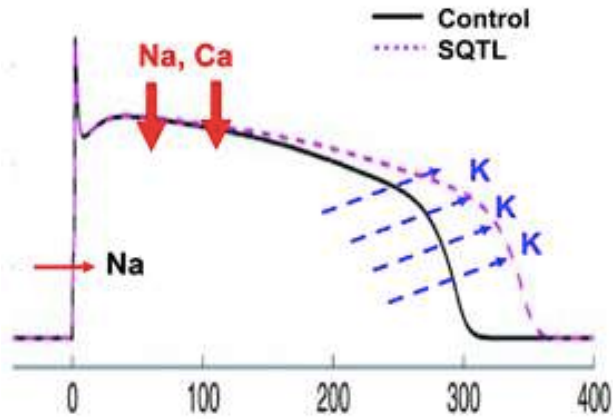
B

LQT2

C

LQT3

FISIOPATOLOGÍA



CLÍNICA

- Asintomático (familiares afectados, deportistas, hallazgo fortuito...).
- Palpitaciones.
- Arritmias.
- Presíncope o síncope.
- Paro cardíaco.
- Muerte súbita.
- Convulsiones (mal catalogadas).
- **Se aumenta el riesgo:**
 - Tras el parto (1º-6º mes postparto) y en la menopausia.



Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome



Ram K. Rohatgi, MD,^a Alan Sugrue, MBBC_H,^b J. Martijn Bos, MD, PhD,^{a,b,c} Bryan C. Cannon, MD,^{a,b} Samuel J. Asirvatham, MD,^{a,b,d} Christopher Moir, MD,^{a,e} Heidi J. Owen, RN,^a Katy M. Bos, APRN, CNS,^a Teresa Kruisselbrink, MS, CGC,^f Michael J. Ackerman, MD, PhD^{a,b,c}

De 606 pacientes con LQTS 166 (27%) tuvieron síntomas.

- 80% síncope-presíncope.
- 12% arritmias fetales.
- 8% paro cardiaco.

	LQT1 (n = 287)	LQT2 (n = 204)	LQT3 (n = 56)	LQTM (n = 29)	LQT4-17 (n = 16)	G-/P+ (n = 14)	p Value
Female	166 (58)	118 (58)	35 (63)	15 (52)	13 (81)	9 (64)	NS
Age of diagnosis, yrs	15 (8-34)	15 (6-27)	12 (5-32)	8 (4-28)	14 (11-29)	16 (13-33)	NS
Median QTc interval, ms	460 (439-486)†	466 (442-496)	474 (453-491)	485 (460-502)*	457 (436-470)	480 (457-491)	0.0001
Symptomatic	62 (22)†	65 (32)	13 (23)	17 (58)†	2 (13)	7 (50)	0.0001‡
Syncope/seizure	55 (19)	55 (27)	3 (5)	15 (52)	2 (13)	3 (21)	—
Fetal bradyarrhythmia	5 (2)	6 (3)	8 (14)	1 (3)	0	0 (0)	—
Cardiac arrest	2 (1)	4 (2)	2 (4)	1 (3)	0	4 (29)	—
Age at first LQTS event, yrs	11 (5-18)§	14 (7-20)§	0 (0-13)§	4 (2-10)§	14 (4-24)	18 (2-35)	0.001
Family history of SCA	143 (50)	79 (39)	29 (52)	11 (38)	0 	6 (43)	0.0002‡
Family history of LQTS	225 (78)	157 (77)	36 (64)	19 (66)	8 (50)	4 (29)¶	0.0001‡
Median treated follow-up, yrs	6.7 (4.0-9.8)	6.4 (3.6-9.5)	7.2 (5.2-10.9)	7.1 (4.3-10.1)	5.2 (3.1-6.8)	9.3 (5.0-12.4)	NS

CLÍNICA – TIPOS DE ARRITMIAS

TORSADE DE POINTES: más frecuente.

- FC > 100 lpm.
- QT largo precede a la arritmia.
- Corta duración/finalizan solas pero pueden desencadenar en **síncope** o **FV** si continúan.
- Aumenta riesgo: ejercicio, ruido, emoción, alarmas, teléfonos, truenos, nadar, bucear...



CLÍNICA – TIPOS DE ARRITMIAS

-BLOQUEO AV.

- Más frecuente en recién nacidos.

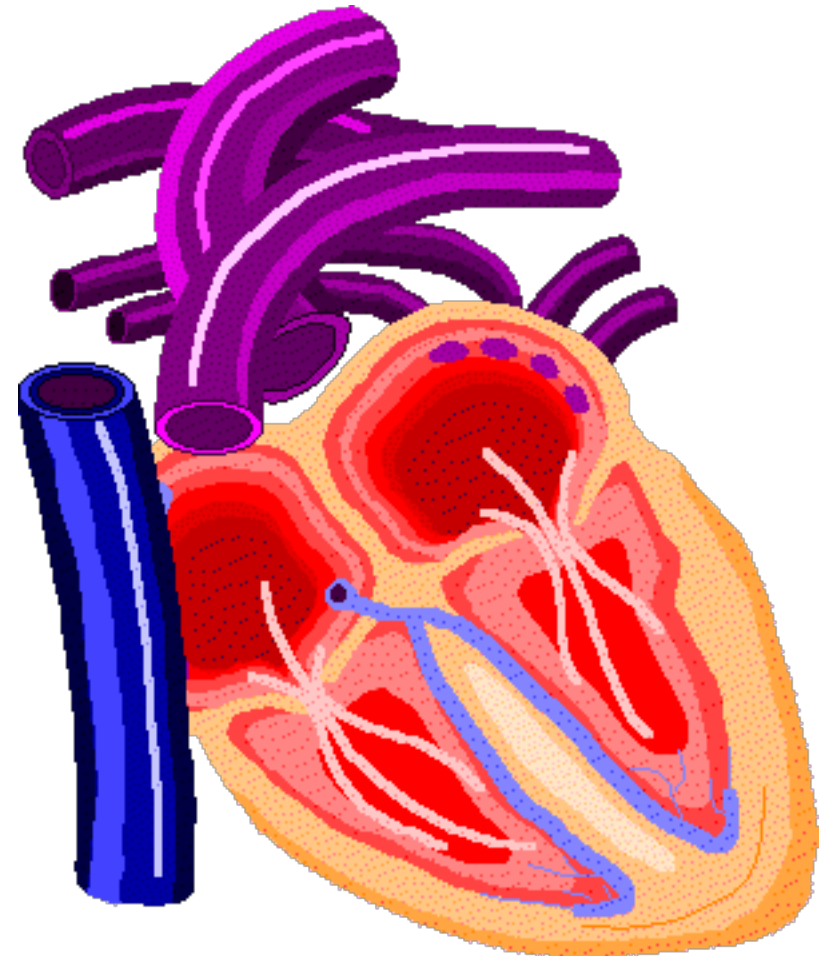
-BRADICARDIA <60lpm.

- <3 años.

-FIBRILACIÓN AURICULAR (FA).

-TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR (TSV).

-BLOQUEOS AV.



CLÍNICA

LQT1

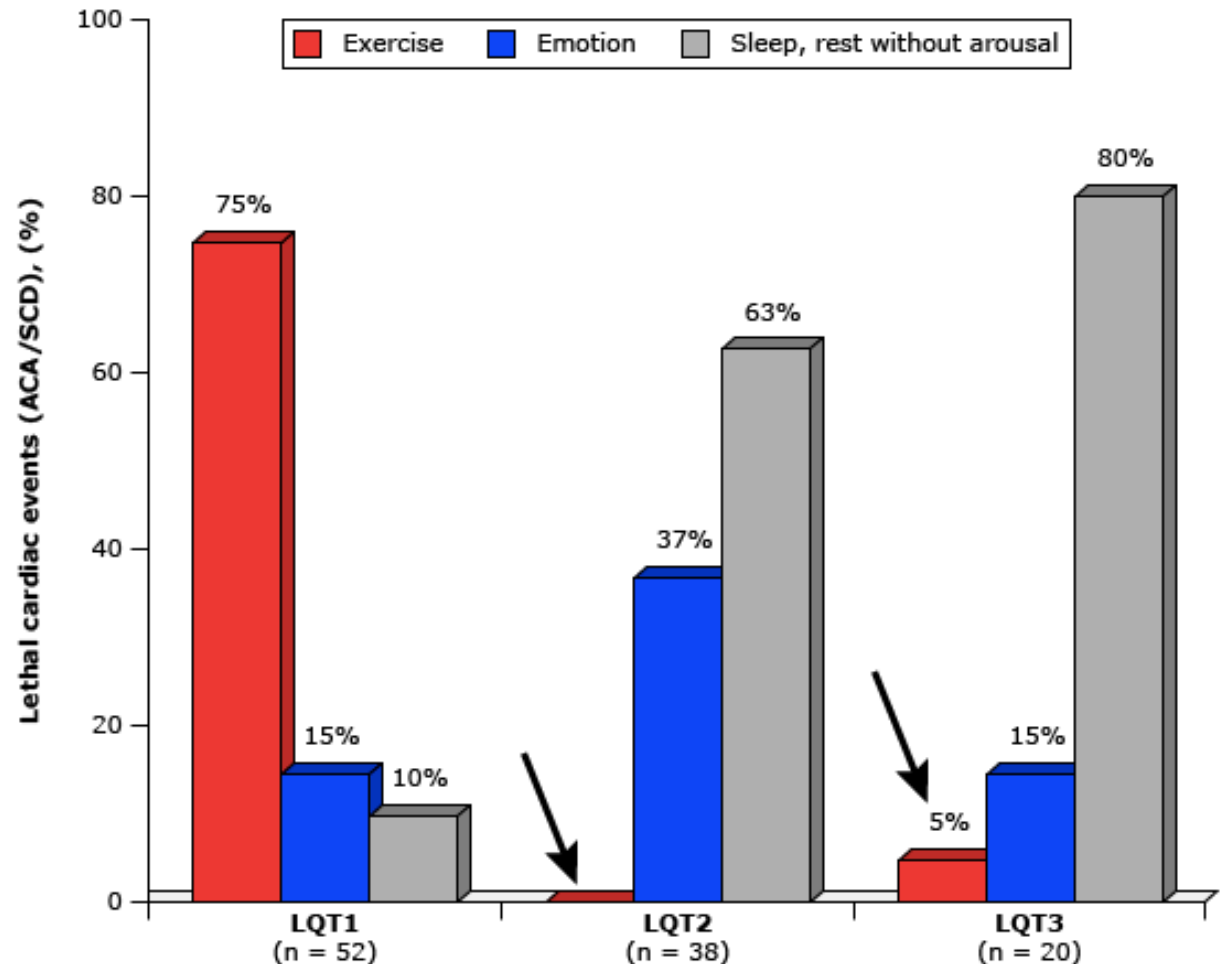
- Aumentan los eventos con el ejercicio (sobre todo con la natación).

LQT2

- Aumentan los eventos con alarmas, relojes, timbres teléfonos...y en el postparto.

LQT3

- Aumentan los eventos en el sueño (LQT1 solo un 3%).



ASOCIACIONES

- **Sd Jerwell y Lange-Nielsen (AR).** Arritmias + sordera.
- **Sd Romano-Ward (AD).** No sordera.
- **Sd muerte súbita lactante.**
- **Sd Anderson-Tamil o parálisis periódica hipoK con arritmia cardiaca.**
- **Sd Timothy (AD):** sindactilia + malformaciones cráneo-faciales + TEA.



DIAGNÓSTICO

- Edad media diagnóstico: 20-30 años.
- Menos diagnósticos en edad pediátrica.

1. HISTORIA CLÍNICA:

- Personal: antecedentes de síncope inexplicables o diagnóstico de epilepsia.
- Familiar: muerte súbita <40 años. ECG familiar afecto.

2. EXAMEN FÍSICO Y ECG DE 12 DERIVACIONES.

- Valorar onda T y QT (II y V5).
- Repetir en niños anualmente y en adultos entre 1-5 años.

DIAGNÓSTICO

3. EXCLUIR CAUSAS 2º DE ENFERMEDAD.
4. HOLTER 24 HORAS.
5. PRUEBA DE ESFUERZO (cinta o bicicleta).
6. ESTUDIO GENÉTICO.
7. TEST DE SCHWARTZ.



DIAGNÓSTICO

ECG

- Onda T: bifásica o con muesca.
- QT: aumenta cuando disminuye la FC y viceversa.
(En LQT1 el ejercicio puede aumentar QT y no al revés).

QT pubertad: 420 +/- 20 mseg.
QT infancia: 400 +/- 20 mseg.
QT enfermo: 470 mseg.

FÓRMULA DE BAZZET (QT corregido)

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

CASOS ESPECIALES:

- FA: medir en >10 latidos.
- QRS anormal y prolongado:

JT (QT – QRS) Normal <360 mseg y enfermos >360 smeg.

QTc – (QRS -100).

DIAGNÓSTICO

TEST CON EPINEFRINA

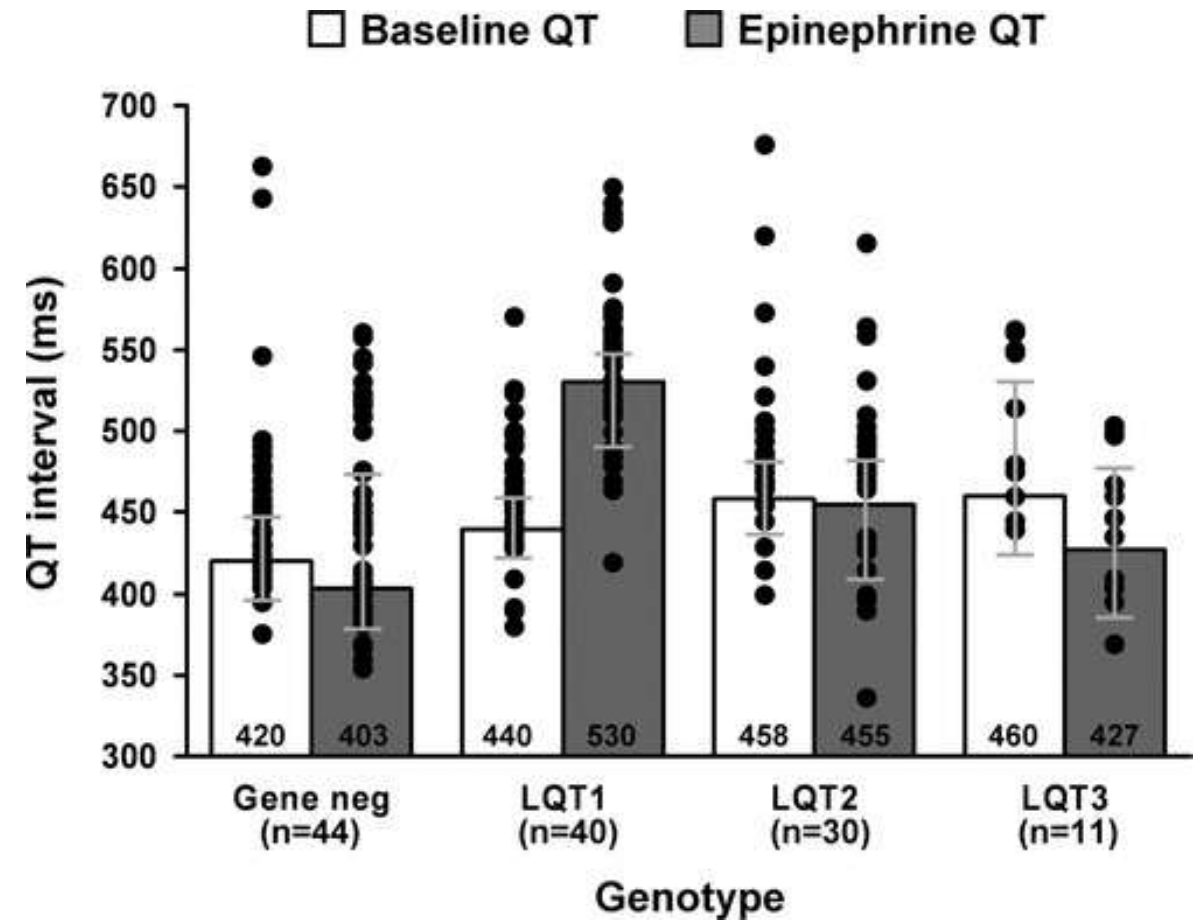
- 125 pacientes.
- Epinefrina 0.025-0.3mcg/kg/min.
- ECG durante la infusión
- Estudio genético a todos.
- Sin tomar BB.

QT SE PROLONGÓ EN LOS LQT1.

Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome

Diagnostic Accuracy of the Paradoxical QT Response

Himeshkumar Vyas, MD; Joseph Hejlik, RN; Michael J. Ackerman, MD, PhD



DIAGNÓSTICO

ESCALA DE SCHWARTZ

- **<1 punto:** baja probabilidad de LQTS.
- **1.5 a 3 puntos:** probabilidad intermedia de LQTS.
- **>3.5 puntos:** alta probabilidad de LQTS.

	Points
Electrocardiographic findings*	
A. QTc [¶]	
▪ ≥480 ms	3
▪ 460 to 479 ms	2
▪ 450 to 459 ms (in males)	1
B. QTc [¶] fourth minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C. Torsades de pointes ^Δ	2
D. T wave alternans	1
E. Notched T wave in 3 leads	1
F. Low heart rate for age [◇]	0.5
Clinical history	
A. Syncope ^Δ	
▪ With stress	2
▪ Without stress	1
B. Congenital deafness	0.5
Family history	
A. Family members with definite LQTS [§]	1
B. Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members [§]	0.5

DIAGNÓSTICO

ESTUDIO GENÉTICO

1. Sospecha clínica alta (historia personal, familiar, ECG alterado o Schwartz >3.5 puntos). **CLASE I**
2. Sospecha clínica intermedia (historia personal, familiar, ECG alterado o Schwartz 1-5 puntos). **CLASE II**
3. Asintomáticos sin historia familiar pero con QT en ECG: CLASE I
>480 mseg prepúberes o >500 mseg postpúberes.
4. Asintomáticos sin historia familiar pero con QT en ECG: CLASE II
>460 mseg prepúberes o >480 mseg postpúberes.
5. Familiar afecto con mutación conocida (estudio en cascada). **CLASE I**

**EN LOS PACIENTES CON SCHAWARTZ >3.5 PUNTOS SE IDENTIFICA LA MUTACIÓN EN UN 80% DE LOS CASOS.
UN RESULTADO NEGATIVO NO EXCLUYE LA ENFERMEDAD. EN UN 20% CASOS LA GENÉTICA ES NEGATIVA.**

TRATAMIENTO

Heart Rhythm Society (HRS) 2015

American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) 2017

Guías europeas.

RECOMIENDAN TRATAR CON BETABLOQUEANTES A TODOS LOS PACIENTES CON QT LARGO CONGÉNITO TENGAN O NO SÍNTOMAS.

Ante contraindicación de beta-bloqueantes o ineffectividad:

1. Otros fármacos.
2. Denervación simpática izquierda (LCSD).
3. Colocación de un desfibrilador (DAI).



TRATAMIENTO

Pacientes con QTc <440 sin genética positiva y puntuación Swartz intermedia o baja

Pacientes con puntuación Swartz intermedia o baja:
-QTc >440 y <480 sin síntomas.
-QTc >440 y <460 en cualquier caso.
-Genética positiva y QTc normal.

Pacientes con:
-QTc >480.
-460 con síntomas.
-Score >3.
-Genética positiva.

440

460

ALTA: 40% de los QT remitidos a especializada no lo son.

SEGUIMIENTO +/- TTO
Si genética +: TTO

TTO Y
SEGUIMIENTO

ALTO RIESGO: QTc >500, muerte súbita resucitada o síntomas a pesar de tto con betabloqueantes → **DAI**

Si tto ineficaz con bb + DAI o contraindicación de DAI → **DENERVACIÓN SIMPÁTICA**

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES



Evitar fármacos que alargan el QT.



Corregir alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas.



Tratamiento con beta-bloqueantes (propranolol o nadolol).



En pacientes sintomáticos con eventos cardiacos valorar colocación de un DAI.

¿SIRVE CUALQUIER BETABLOQUEANTE?



NIH Public Access

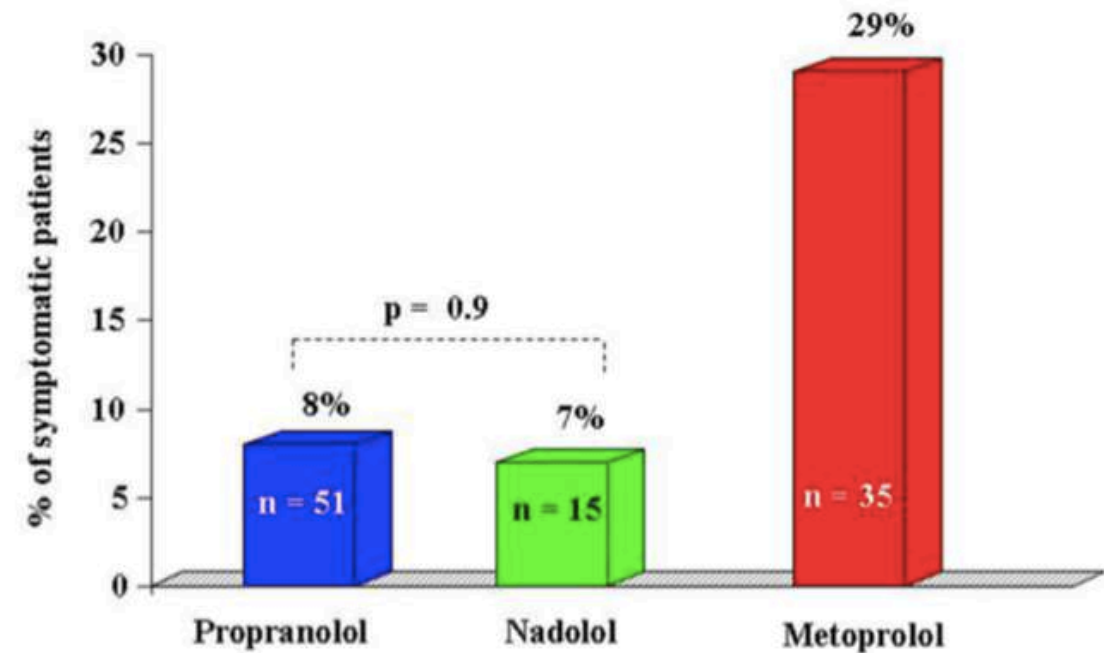
Author Manuscript

J Am Coll Cardiol. Author manuscript; available in PMC 2013 November 13.

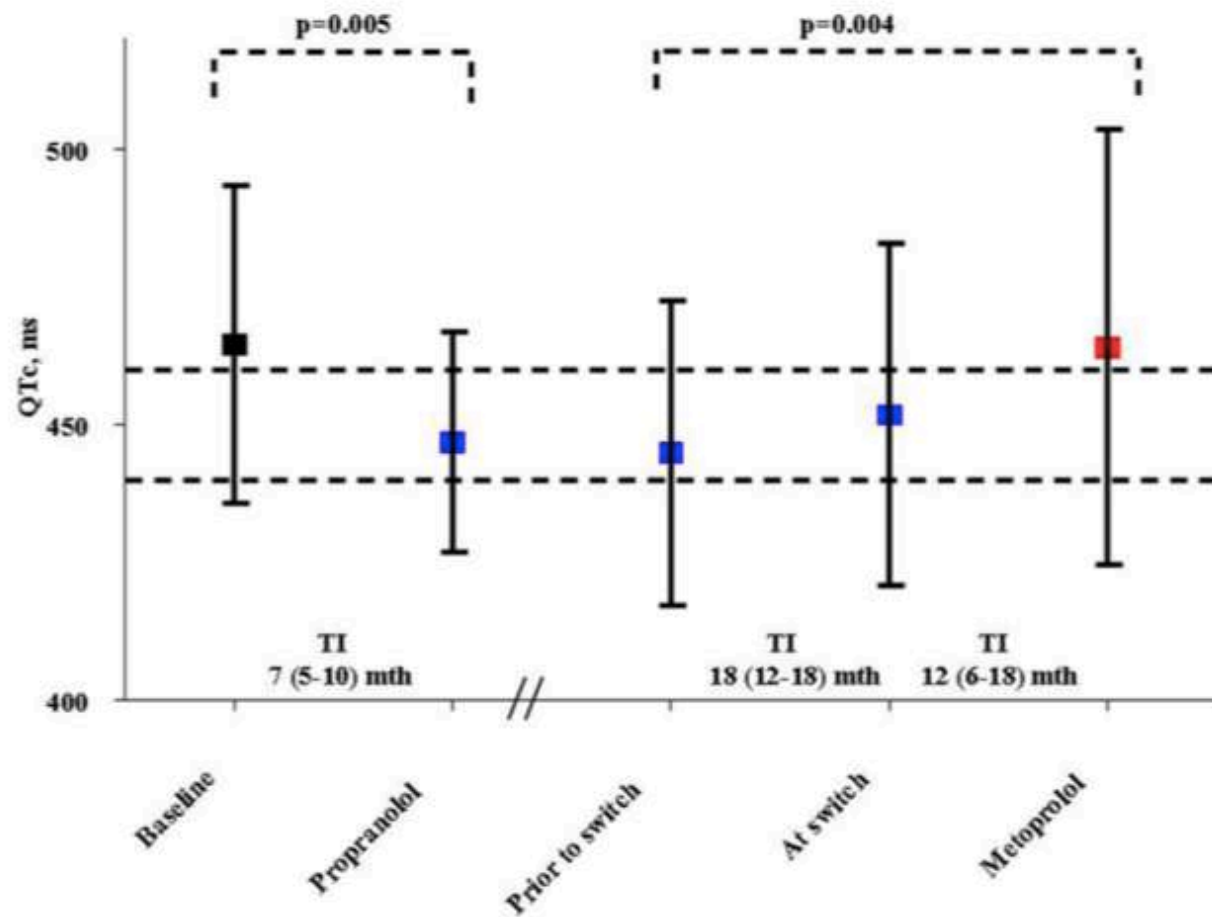
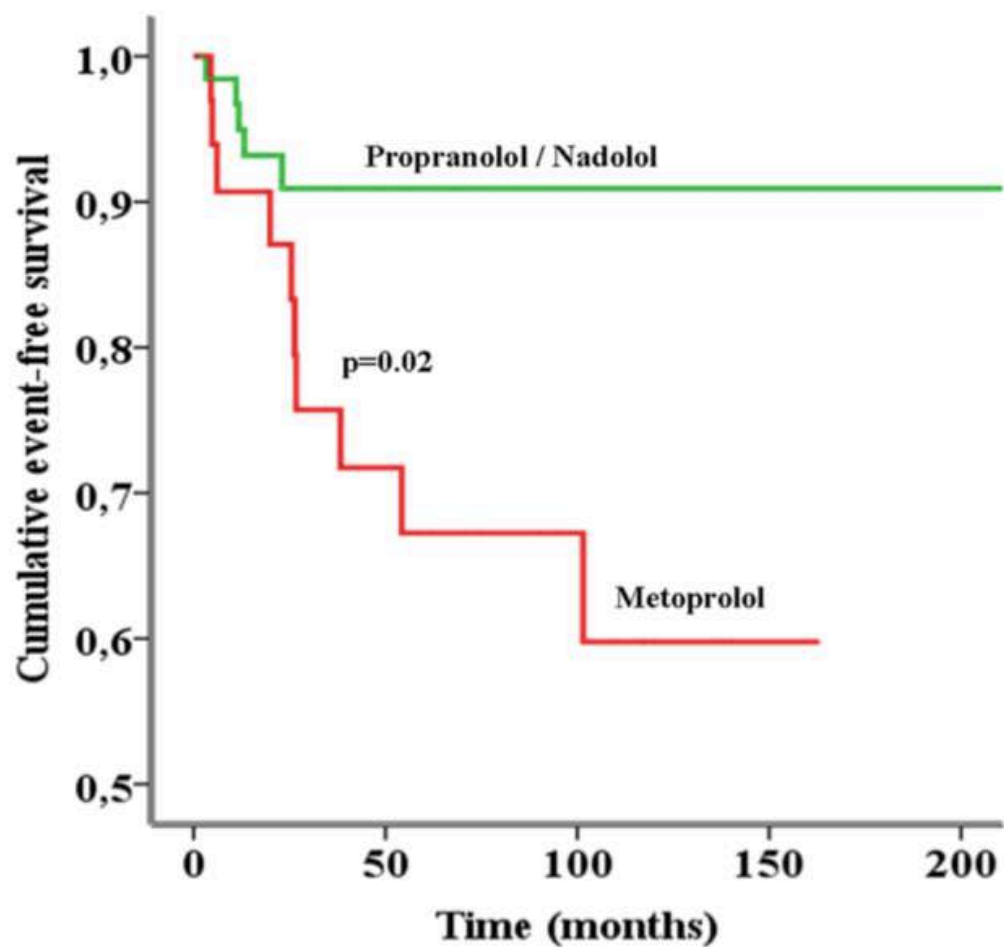
Published in final edited form as:

J Am Coll Cardiol. 2012 November 13; 60(20): 2092–2099. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.046.

Not all Beta-Blockers are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events under Metoprolol



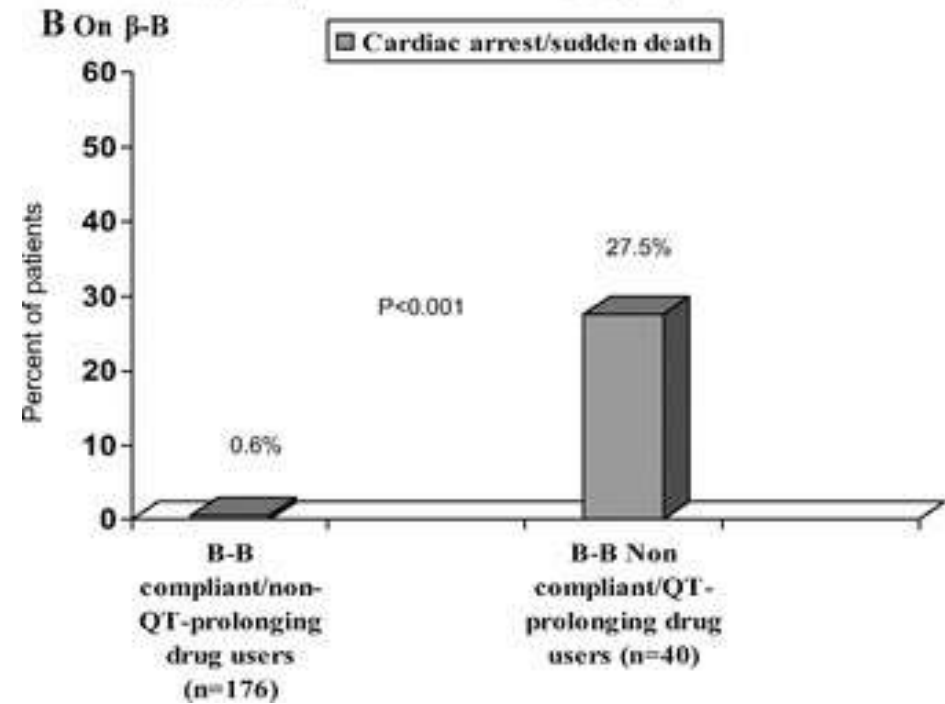
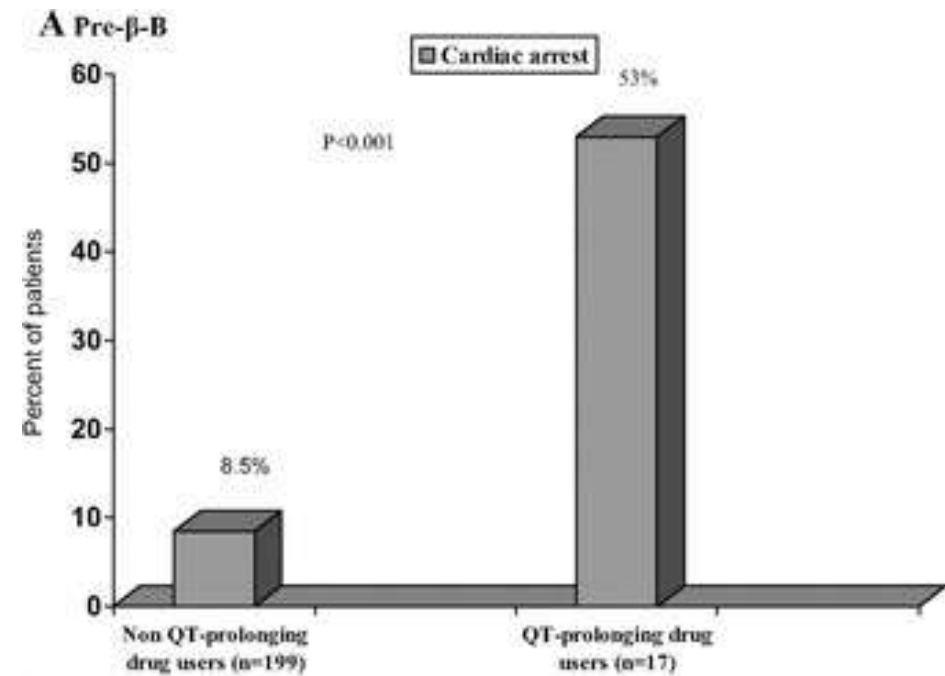
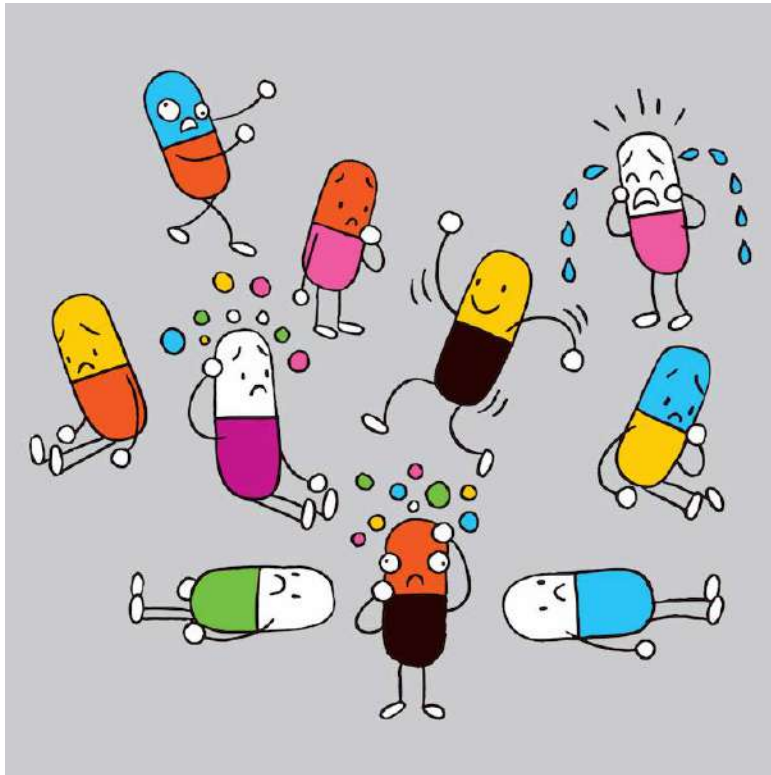
Not all Beta-Blockers are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events under Metoprolol



Arrhythmia/Electrophysiology

High Efficacy of β -Blockers in Long-QT Syndrome Type 1 Contribution of Noncompliance and QT-Prolonging Drugs to the Occurrence of β -Blocker Treatment “Failures”

G. Michael Vincent, MD; Peter J. Schwartz, MD; Isabelle Denjoy, MD; Heikki Swan, MD; Candice Bithell, BA; Carla Spazzolini, DVM, MS; Lia Crotti, MD, PhD; Kirsi Piippo, MD; Jean-Marc Lupoglazoff, MD, PhD; Elizabeth Villain, MD; Silvia G. Priori, MD, PhD; Carlo Napolitano, MD, PhD; Li Zhang, MD



TTO CON METILXANTINAS + BB EN LQTS 3

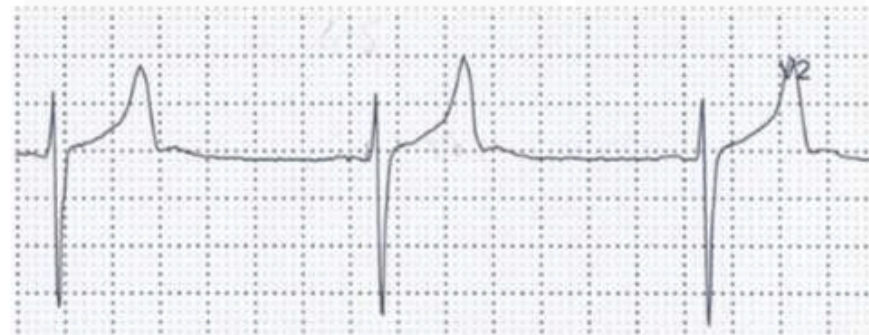
A.I., male, 17 yrs – LQT3

HR: 42 b/min



RX: Propranolol → QTc 516 ms

HR: 44 b/min



RX: Propranolol + Mexiletine → QTc 408 ms

Figure 6

LQT3 patient aged 17-yrs, major QTc prolongation (QTc 516 ms) not modified by β -blocker therapy. The addition of oral chronic therapy with mexiletine (200 mg b.i.d.) produced a major shortening of QTc by over 100 ms persisting over time. (Reprinted from ref. [78] with permission from Elsevier).

ASMA Y QT LARGO CONGENITO



- **Agonistas B2 adrenérgicos:** pueden producir taquicardias.
- **Beta-bloqueantes:** pueden empeorar clínica asmática.
- TTO ASMA: **Bromuro de Ipratropio.**
- TTO PREVENTIVO: **Antagonista de los leucotrienos (Montelukast).**
- TTO CRISIS ASMÁTICA:
 - **Bromuro de Ipratropio** (tarda en hacer efecto).
 - **Agonistas B2 adrenérgicos inhalados:** monitorización cardíaca y niveles de K+.
 - **Prednisolona:** 1mg/kg/día 3 días.
 - **Sulfato de magnesio IV.**
- DAI

TRATAMIENTO

Ejercicio físico

- **Niños y adolescentes:**
Seguir con clases de educación física.
- **Adultos:**
Seguir con ejercicio según recomendaciones básicas de vida activa y saludable.

Increasing static component ↑	III. High (>30%)	Bobsledding/luge Field events (throwing) Gymnastics *¶ Martial arts Rock climbing Sailing Water skiing *¶ Weight lifting *¶ Windsurfing *¶	Body building *¶ Downhill skiing Skateboarding *¶ Snow boarding *¶ Wrestling *	Boxing Canoeing Kayaking Cycling *¶ Decathlon Rowing Speed skating Triathlon *¶
	II. Moderate (10-20%)	Archery Auto racing *¶ Diving *¶ Equestrian *¶ Motorcycling *¶	American football * Field events (jumping) Figure skating Rodeoing *¶ Rugby Running (sprint) Surfing Synchronized swimming ¶ "Ultra" racing	Basketball * Ice hockey * Cross-country skiing (skating technique) Lacrosse * Running (middle distance) Swimming Team handball Tennis
	I. Low (<10%)	Bowling Cricket Curling Golf Riflery Yoga	Baseball/softball Fencing Table tennis Volleyball	Badminton Cross-country skiing (classic technique) Field hockey * Orienteering Race walking Racquetball/squash Running (long distance) Soccer *
		A. Low (<50%)	B. Moderate (50-75%)	C. High (>75%)
		Increasing dynamic component →		

TRATAMIENTO - DEPORTE DE COMPETICIÓN

- **AHA / ACC 2015:**

- Genotipo + / Fenotipo -:

- Pueden participar en todos los deportes competitivos siempre que se eviten situaciones/fármacos que alarguen el QT y se practiquen en lugares con desfibriladores.

- Sintomáticos o con QT alargado: pueden participar en deportes competitivos (menos natación LQT1) si permanecen asintomáticos tras tres meses de tratamiento y con las medidas de precaución adecuadas.

- Pacients con DAI: solo recomiendan deportes clase IA.

- **GUÍAS EUROPEAS:**

Restricción en prácticamente todos los deportes competitivos (imposibilidad de tener medidas de seguridad en todos los lugares).



TRATAMIENTO - DEPORTE DE COMPETICIÓN

Table 1 Current published guidelines regarding competitive sports and the athlete with LQTS

Recommendations for athletic disqualification

2005 Bethesda Conference guidelines	2005 ESC guidelines
Patients who have a history of LQTS-related symptoms, have a QTc >470 ms (males) or >480 ms (females) or who have an ICD should be limited to Class IA sports	All patients who have LQTS, symptomatic or asymptomatic, are disqualified from all competitive sports
Asymptomatic genotype-positive/phenotype-negative patients are allowed to play, but are not at zero-risk*	Recommended using QTc values of >440 ms (males) or >460 ms (females) as a trigger for further evaluation

*With the exception of LQT1 patients and swimming, as this is a known genotype-specific risk.

ESC, European Society of Cardiology; ICD, implantable cardioverter defibrillators; LQTS, long QT syndrome.

Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome

Jonathan N Johnson,¹ Michael J Ackerman^{1,2,3}



- De una cohorte de 353 pacientes con LQTS 130 siguieron realizando deporte competitivo.
Se siguieron 5,5 años con los siguientes resultados:
 - De los 70 genotipos + / fenotipos – con ECG normal no hubo ningún evento cardiaco.
 - De los 60 genotipo + / fenotipo + con ECG con QTc alargado hubo un evento cardiaco en una niña de 9 años AP de evento cardiaco previo y portadora de DAI (no buena cumplidora del tto con BB).

¿HAY QUE SER TAN RESTRICTIVO CON LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDAD?

CONCLUSIONES

- Es necesario conocer todas las situaciones o fármacos que pueden producir un alargamiento del QT.
- Dentro del QT largo congénito existen tres subtipos que suponen el 75% de los casos (LQT1, LQT2, LQT3).
 - Sospechar de este síndrome ante AF o clínica compatible.
- El diagnóstico definitivo es genético pero el ECG y el test de Schwartz pueden ayudar.
 - El tratamiento se realiza con betabloqueantes. En algunos casos puede ser necesario colocar un DAI.
- Es preciso recomendar la no realización de ejercicio físico intenso.



**GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN**