



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome de QT prolongado congénito y embarazo: reporte de dos casos

Congenital long QT syndrome and pregnancy: report of two cases

Julián M. Aristizábal, MD.; Mauricio Duque R., MD.; Jorge E. Marín V., MD.; Jorge E. Velásquez V., MD.;
Eduardo Medina D., MD.; Edgardo González R., MD.; Laura Duque G., MD.; William Uribe A., MD.

Medellín, Colombia.

El síndrome de QT prolongado congénito, es una entidad clínica que se caracteriza por la alteración en la repolarización miocárdica dada por una prolongación significativa del intervalo QT con riesgo aumentado de síncope, taquicardia ventricular polimórfica y muerte súbita. Se produce por la alteración en la función de canales iónicos responsables del potencial de acción de las células cardíacas, como consecuencia de múltiples mutaciones, de las cuales las más frecuentes se dan en los canales de sodio y potasio. La relación con el embarazo y principalmente la presencia de eventos en el posparto, está determinada por arritmias ventriculares o episodios de muerte súbita, lo cual debe llevar a una evaluación exhaustiva de QTc prolongado y sus factores desencadenantes o enfermedades concomitantes.

Se muestran los casos clínicos de dos pacientes que presentaron muerte súbita en el posparto en las cuales se diagnosticó síndrome de QT largo congénito.

PALABRAS CLAVE: QT prolongado congénito, embarazo, desfibrilador automático implantable.

Congenital long QT syndrome is a clinical entity characterized by impairment of myocardial repolarization given by significant prolongation of the corrected QT interval with an increased risk of syncope, polymorphic ventricular tachycardia and sudden death. This is produced by an alteration in the function of ion channels responsible for the action potential of cardiac cells as a consequence of multiple mutations, the most common of which are in the sodium and potassium channels. The relationship with pregnancy and especially the presence of events in the postpartum period is clearly determined by the presence of ventricular arrhythmias or episodes of sudden death, that should lead to a thorough evaluation of prolonged QTc and its triggers or concomitant diseases.

We present the clinical records of two patients who had sudden death during the postpartum and were diagnosed as congenital long QT Syndrome.

KEY WORDS: congenital long QT, pregnancy, implantable cardioverter defibrillator.

(Rev Colomb Cardiol 2010; 17: 56-60)

Servicio de Electrofisiología, Cardiología - Clínica Medellín y Universidad CES. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Mauricio Duque R. Cardiología, Clínica Medellín – Universidad CES. Tel.: 5117378 Ext.: 117. ó 3121986. Medellín, Colombia. Correo electrónico: maurioduque@une.net.co

Recibido: 01/12/2008. Aceptado: 22/12/2009.

Caso uno

Paciente de género femenino, de 21 años de edad, con embarazo de 34 semanas, que consulta a segundo nivel por ruptura prematura de membranas. Fue remitida después de cesárea por cuadro de edema generalizado, disfunción renal y edema agudo de pulmón que se resolvieron con manejo médico. Luego presentó un episodio de muerte súbita, con evidencia de taquicardia ventricular que requirió desfibrilación con 360 J y posterior retorno a ritmo sinusal, donde se observó QT de 680 ms (Figura 1). Requirió intubación orotraqueal, ventilación mecánica y manejo con hipotermia post-paro. Dos días después tuvo episodios de bigeminismo con fenómeno de R sobre T (Figura 2) que desencadenaron taquicardia ventricular no sostenida. Se inició manejo con amiodarona pero

más tarde presentó taquicardia ventricular polimórfica (Figura 3) y fibrilación ventricular que requirió nuevamente desfibrilación con 200 J.

Después sufrió un nuevo episodio de taquicardia ventricular polimórfica con retorno espontáneo a ritmo sinusal. Fue remitida para manejo en la unidad de cuidado intensivo y evaluación por Electrofisiología

En el electrocardiograma de ingreso se encontró QTc prolongado de 510 ms, con complejos ventriculares prematuros frecuentes. Se descartó la presencia de alteración electrolítica y el uso de medicamentos que prolongaran el QTc. Se decidió implantar un marcapasos transitorio para sobrestimulación y se inició propranolol a dosis máximas según su tensión arterial y frecuencia cardiaca.

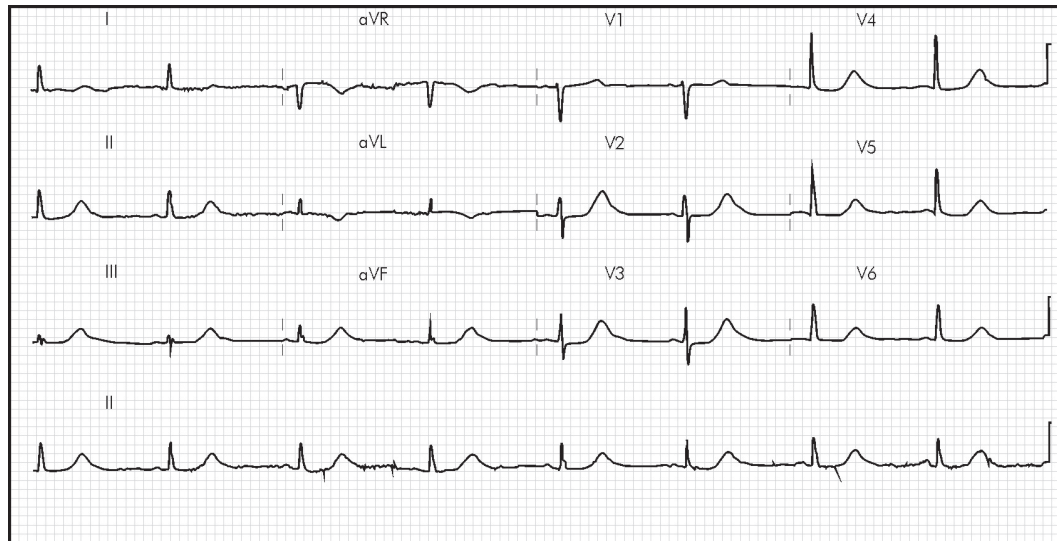


Figura 1. Qt prolongado.



Figura 2. Bigeminismo con fenómeno de R sobre T.

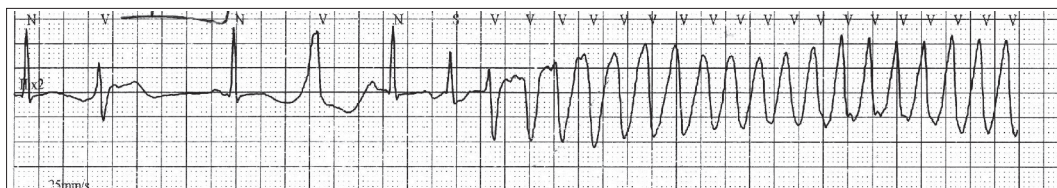


Figura 3. Taquicardia ventricular polimórfica después de un fenómeno R sobre T.

En la ecocardiografía transtorácica se observó fracción de eyección de 25% y dilatación global que indicaba miocardiopatía periparto. Se inició enalapril y se tituló el propranolol. Se hizo cateterismo derecho y biopsia endomiocárdica para corroborar el diagnóstico, con la que se pudo concluir que se trataba de miocardiopatía dilatada idiopática.

La paciente evolucionó de manera satisfactoria con mejoría del cuadro clínico de falla cardiaca y en ecocardiografía de control con fracción de eyección de 40%. El control electrocardiográfico posterior mostró un QTc de 450 ms. Se decidió implantar un cardiodesfibrilador automático como estrategia de prevención secundaria. Su evolución fue óptima y se le dio de alta sin complicaciones.

En el control posterior a un mes se le halló asintomática y al revisar el dispositivo no se observaron episodios de arritmias ni descargas. Continúa su tratamiento con beta-bloqueadores.

Caso dos

Paciente de 21 años de edad, con 36 semanas de gestación, quien consulta por cuadro clínico que sugiere preclampsia y síndrome de HELLP, con edema pulmonar. Fue sometida a cesárea y posteriormente a monitoreo en la unidad de cuidado intensivo, donde tuvo una evolución tórpida, por lo cual requirió soporte ventilatorio y vasodilatadores. Diez días después del parto tuvo un episodio de fibrilación ventricular que requirió desfibrilación con 200 J. En ese momento, mediante electrocardiograma, se documentó un QTc de 530 ms que permitió diagnosticar síndrome de QTc prolongado. Continuó presentando bigeminismo ventricular frecuente que degeneró en un nuevo episodio de fibrilación ventricular y ameritó nueva desfibrilación, saliendo a ritmo sinusal.

Se procedió al implante de un marcapasos transvenoso y al inicio de beta-bloqueadores. Se documentó neumonía nosocomial que necesitó tratamiento antibiótico intrahospitalario, después de lo cual se implantó el cardiodesfibrilador automático y se observó evolución satisfactoria.

Discusión

Síndrome de QT prolongado congénito

Comprende un grupo de desórdenes genéticos que afectan los canales iónicos cardiacos. Las mutaciones del

gen SCN5A en el cromosoma 3, del gen HERG en el cromosoma 7 y del gen KvLQT1 en el cromosoma 11 son transmitidas en forma dominante y constituyen 90% de los casos de síndrome de QT prolongado congénito (síndrome de Romano-Ward) (1). También se describen anomalías genéticas en el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (la forma recesiva asociada con sordera) (2). La manifestación fenotípica de estos defectos genéticos es una prolongación anormal del intervalo QT en el electrocardiograma y la predisposición a desarrollar un tipo de taquicardia ventricular polimórfica llamada taquicardia de puntas torcidas. Debido a que las anomalías genéticas son heterogéneas (a la fecha se han identificado al menos veinte mutaciones en los cromosomas 3, 7 y 11), las manifestaciones de la enfermedad y la severidad son variadas (Tabla 1). Por ejemplo, en los pacientes con mutaciones en el gen SCN5A en el cromosoma 3 (el cual codifica el canal de sodio), el intervalo QT tiene un segmento isoeléctrico largo con una onda T alta y picuda. Este intervalo QT se acorta con el ejercicio y la taquicardia de puntas torcidas tiende a ocurrir en reposo y no durante períodos de taquicardia (3). Este mismo gen se asocia con problemas del síndrome de Brugada y la enfermedad de Lev/Lenegre; el tratamiento es la mexiletina (bloqueador de los canales del Na) y marcapasos a frecuencias altas, 80 a 90 lpm (4). Por otra parte, en los pacientes con mutación en el cromosoma 7 que afecta la subunidad alfa del canal Ikr, 50% de las muertes ocurre en reposo y por estímulo auditivo; parte del tratamiento es mantener unos niveles altos de potasio. La mutación en el cromosoma 11 afecta la subunidad alfa del Iks; es la más frecuente de todas (50%-60%), produce un intervalo QT prolongado con ondas T melladas pero sin acortamiento significativo del intervalo QT corregido (QTc) con el ejercicio, y la mayoría de los síntomas ocurre mientras se practica ejercicio, principalmente durante la natación (5).

Tabla 1.
GENÉTICA DEL SÍNDROME DE QT PROLONGADO.

| Nombre | Gen | Cromosoma | Canal | % |
|--------|--------|-----------|-----------------|--------|
| LQT1 | KvLQT1 | 11p 15.5 | I _{ks} | 50-60 |
| LQT2 | HERG | 7q 35-36 | I _{kr} | 30-35 |
| LQT3 | SCN5A | 3p 21-24 | I _{Na} | 10-15 |
| LQT4 | ? | 4p 25-27 | ? | ? |
| LQT5 | KcNE1 | 21q 22,1 | I _{ks} | < de 3 |
| LQT6 | KcNE2 | 21q 22,1 | I _{ks} | 0,6 |
| LQT7 | KCNE2 | 17q23 | I _{kl} | |

KvLQT1 codifica las proteínas de la subunidad alfa y KcNE1 codifica las proteínas de la subunidad beta del canal Iks.

El estudio cooperativo internacional, prospectivo, longitudinal, iniciado en 1979, aporta gran conocimiento epidemiológico sobre este síndrome (6). La edad promedio en que se presenta el primer evento cardíaco ocurre en los pacientes con QT prolongado 12 ± 14 años. El 69% son mujeres y en 85% de los casos hay un miembro de la familia con intervalo QTc mayor a 440 ms. La frecuencia de síncope es de 5% por año y la mortalidad cardíaca de 0,9% por año. La tasa de eventos cardíacos en los familiares afectados es baja: síncope en 0,5% y muerte cardíaca en 0,2%. El síncope ocurre en asociación con emoción intensa, actividad física vigorosa o excitación por estímulos auditivos. En este estudio de observación el riesgo de síncope o muerte súbita estaba relacionado con la longitud del QTc, la historia de eventos cardíacos previos y una frecuencia cardíaca elevada (3).

Sin embargo, la génesis de las taquiarritmias ventriculares en los pacientes con QTc prolongado no es clara aún. Los hallazgos experimentales sugieren un papel importante de la heterogeneidad de la repolarización transmural (7). Los estudios demuestran una dispersión espacial de la repolarización a lo largo del eje transmural de los ventrículos izquierdo y derecho lo cual se hace evidente por la actividad diferencial entre los miocitos epicárdicos, mediomiocárdicos y endocárdicos, que a su vez reflejan diferentes densidades de los canales de potasio y sus subtipos en estas regiones (8). La marcada dispersión de la repolarización transmural puede crear una ventana vulnerable para la generación de mecanismos de reentrada. Las post-despolarizaciones precoces desde los miocitos medioventriculares (zona M), pueden ser el trasfondo de los complejos ventriculares prematuros que inician o perpetúan las taquicardias polimórfica y *torsades de pointes* en pacientes con QTc prolongado. La estimulación simpática, principalmente izquierda, podría aumentar de manera periódica la amplitud de las post-despolarizaciones precoces para provocar taquiarritmias. La estimulación alfa-adrenérgica también aumenta la amplitud de las post-despolarizaciones precoces inducidas por cesio, las cuales a su vez son inhibidas por magnesio.

La taquicardia de puntas torcidas es un ejemplo de una arritmia desencadenada por post-despolarizaciones precoces. El parámetro vulnerable para las post-despolarizaciones precoces es la prolongación de la duración del potencial de acción; éstas podrían ser causadas por una reducción de la

corriente de potasio durante la repolarización normal o por una corriente de entrada anormalmente prolongada llevada a cabo por los canales de sodio o calcio durante la segunda fase del potencial de acción. Este flujo de entrada de sodio o calcio, determina el potencial de membrana al cual se dispara una respuesta. Se conocen varios factores que pueden causar post-despolarizaciones precoces: hipokalemia, hipomagnesemia, medicamentos antiarrítmicos y catecolaminas.

Síndrome de QT prolongado congénito y embarazo

La relación entre el síndrome de QT largo congénito, el embarazo y el posparto como precipitantes de eventos cardíacos, está claramente determinada.

Desde 1998, Rashba (9) reportó que las pacientes con síndrome de QT largo tenían mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos (síncope, muerte súbita abortada, muerte relacionada con síndrome de QT largo) en los meses siguientes al posparto, mientras que el embarazo así como el uso de beta-bloqueadores disminuía el riesgo de presentar estos eventos. Recientemente, un análisis de pacientes del registro mundial de síndrome de QT largo en mujeres embarazadas (10), muestra que el riesgo de eventos cardíacos disminuye en el embarazo y aumenta en los nueve meses siguientes del posparto, principalmente en aquellas con un genotipo LQT2. El riesgo retorna a uno similar al período preconcepcional después de estos nueve meses. Encontraron también una reducción en la presencia de eventos cardíacos con el uso de beta-bloqueadores.

Desde el punto de vista fisiológico, la frecuencia cardíaca aumenta durante el embarazo, lo que constituye un factor protector para eventos cardíacos en pacientes con este síndrome. En el posparto, la disminución de la frecuencia cardíaca permite el alargamiento del intervalo QT. También existe una rápida disminución en el gasto cardíaco, la contractilidad y la poscarga en el posparto inmediato (11). Estos cambios hemodinámicos pueden ser factores que contribuyen al aumento de eventos cardíacos en estos pacientes. En el periparto existe un aumento del estímulo simpático, la paciente hace maniobras de Valsalva y es común que se utilicen medicamentos que prolongan el intervalo QT, como la oxitocina, razones por las cuales se incrementa el riesgo de eventos cardíacos en pacientes que hasta ese momento no mostraban síntomas.

En cuanto a fisiopatología se han planteado múltiples hipótesis. Existe una amplificación de la respuesta adrenérgica por el estrés relacionado con el parto y el periparto, siendo esta una condición propicia para la presencia de eventos cardiacos en pacientes con síndrome de QT largo (12). Se sabe que el nivel de estrógenos y progesterógenos aumenta durante el embarazo y cae de manera súbita en el posparto. Se ha demostrado en modelos animales que los estrógenos producen una regulación a la baja de los receptores β_1 cardiacos y un efecto antiarrítmico leve, con reducción del riesgo de taquicardia ventricular polimórfica (13). La privación estrogénica puede incrementar la actividad adrenérgica y la excitabilidad miocárdica, circunstancias propicias para la presencia de eventos cardiacos. Por otro lado, la progesterona regula la repolarización cardiaca a través de un aumento en las corrientes lentas de potasio (IKs) y una disminución en las corrientes de calcio tipo L (ICaL).

La confluencia de estos factores puede explicar el mayor riesgo de presentar eventos cardiacos durante el posparto, y la evidencia clínica actual basada en el seguimiento de series de pacientes alrededor del mundo hace pensar que muchas muertes no explicadas en el periparto y posparto pueden tener un sustrato arrítmico, lo que hace necesario sospechar lo más temprano posible una condición clínica susceptible de intervenciones que modifican drásticamente su pronóstico.

Bibliografía

1. Keating M. Genetics of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5 (2): 146-153.
2. Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67 (3): 347-356.
3. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (24): 2291-2300.
4. Moss AJ. Phenotype (ECG)-genotype considerations in long QT syndrome and Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11 (9): 1055-1057.
5. Shimizu W. Genotype-specific clinical manifestation in long QT syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1 (3): 401-409.
6. Moss AJ, Schwartz PJ. 25th anniversary of the International Long-QT syndrome registry: an ongoing quest to uncover the secrets of long-QT syndrome. *Circulation* 2005; 111 (9): 1199-1201.
7. Liu J, Laurita KR. The mechanism of pause-induced torsade de pointes in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (9): 981-987.
8. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17 (1): 43-51.
9. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998; 97 (5): 451-456.
10. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (10): 1092-1098.
11. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation* 1996; 94 (4): 667-672.
12. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1 (1): 60-64.
13. Kam KW, Qi JS, Chen M, Wong TM. Estrogen reduces cardiac injury and expression of beta 1 -adrenoceptor upon ischemic insult in the rat heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (1): 8-15.