

Editorial

Diagnóstico del síndrome de QT largo: valor del ortostatismo



Diagnosis of Long QT Syndrome: Time to Stand Up!

Andrea Mazzanti^a y Silvia G. Priori^{a,b,c,*}

^a Molecular Cardiology, IRCCS ICS Maugeri, Pavia, Italia

^b Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italia

^c Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España

En un artículo original publicado recientemente en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Muñoz-Esparza et al.¹ presentan sus observaciones sobre el valor de la prueba de ortostatismo en el diagnóstico del síndrome de QT largo (SQTL) y su utilidad como guía para el tratamiento del paciente. El tema tiene interés, ya que en el contexto clínico, la evaluación de los pacientes con una prolongación del intervalo QT corregido en valores limítrofes es una de las cuestiones a las que los cardiólogos se enfrentan con más frecuencia al evaluar a los familiares de los casos índice afectados por el SQTL. Sin embargo, incluso en la era genética, con resultados positivos de las pruebas genéticas en aproximadamente un 70% de la población, la exactitud del diagnóstico clínico, es decir, la identificación de un intervalo QT prolongado, es la piedra angular del diagnóstico del SQTL, un trastorno que puede ser mortal² y para el que existe un tratamiento eficaz³. Además, la medición correcta y exacta del intervalo QT tiene especial relevancia para los médicos, los laboratorios farmacéuticos y los organismos encargados de la regulación farmacéutica, dada la relación existente entre el grado de prolongación del intervalo QT y la incidencia de arritmias ventriculares potencialmente mortales⁴.

En la literatura médica hay guías sobre el mejor método para medir el intervalo QT y cuál o cuáles elegir⁴, pero es menos lo que se sabe sobre «cuándo» debe medirse.

En los estudios clínicos se ha usado tradicionalmente el QTc obtenido en el ECG registrado en reposo durante las horas diurnas, pese a saberse que estas condiciones pueden no ser las ideales para detectar la prolongación del QT en todos los casos. De hecho, el carácter dinámico del intervalo QT implica que puede resultar normal (o estar en el límite superior de la normalidad) con frecuencias cardíacas próximas a 60 o 70 lpm, es decir, en reposo, y pasar a ser «largo» solo cuando la frecuencia cardíaca aumenta, por ejemplo durante el ejercicio, debido a que no logra adaptarse adecuadamente al progresivo acortamiento del ciclo cardíaco.

RESPUESTAS DEL INTERVALO QT A LOS CAMBIOS DE LA FRECUENCIA CARDÍACA QUE SON ESPECÍFICOS DEL GENOTIPO

Gracias a los avances que se han producido en la determinación del perfil de características fenotípicas específicas de un genotipo, se sabe que no todos los subtipos de SQTL se comportan del mismo modo en respuesta a los cambios de la frecuencia cardíaca.

El QTL1, que es la variante de SQTL más frecuente (un 30-35% de los casos con genotipo positivo⁵), se debe a mutaciones del gen *KCNQ1* que inducen una reducción de la corriente de repolarización I_{Kr} . Los pacientes muestran un déficit en la capacidad de adaptación del intervalo QT en respuesta a la taquicardia inducida por el ejercicio y, por consiguiente, el intervalo QTc pasa a ser proporcionalmente más largo a frecuencias cardíacas más rápidas. Este comportamiento explica el aumento de riesgo de arritmias durante el ejercicio observado en los pacientes con QTL1.

El QTL2 afecta a un 25-40% de los pacientes con SQTL con genotipo positivo⁵ y es secundario a mutaciones de pérdida de función en el gen *KCNH2*, que codifica la corriente de repolarización de potasio I_{Kr} . Es característico que los pacientes presenten una mala adaptación del intervalo QT en respuesta a los cambios bruscos de la frecuencia cardíaca⁶, como ocurre al ponerse de pie o en respuesta a emociones súbitas, pero en general tienen una buena capacidad de adaptación del intervalo QT durante el ejercicio prolongado.

El mucho más infrecuente QTL3 (un 5-10% de los pacientes con genotipo positivo⁵) depende del aumento de la corriente de sodio de despolarización codificado por el gen *SCN5A*. Los pacientes presentan una prolongación del QT más pronunciada en reposo, pero una adaptación normal durante el ejercicio.

Por último, el SQTL con genotipo negativo supone un cajón de sastre de diferentes sustratos genéticos que engloba todo un espectro de enfermedades diferentes en las que es imposible identificar un funcionamiento común.

ESTRATEGIAS PARA DETECTAR LA PROLONGACIÓN DEL QT: VALOR DEL ORTOSTATISMO

En todos los casos en que se sospecha un QT prolongado, es imprescindible una evaluación cuidadosa de varios ECG registrados

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.028>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:907-914

* Autor para la correspondencia: Molecular Cardiology - IRCCS ICS Maugeri, Via Maugeri 10, 27100 Pavia, Italia.

Correo electrónico: silvia.priori@icsmaugeri.it (S.G. Priori).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.018>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

a frecuencias cardíacas diferentes, con objeto de evitar los problemas que tanto la falta de diagnóstico como el sobrediagnóstico conllevan. Con el paso de los años se han propuesto varias formas de supervisar el intervalo QT en condiciones de «no reposo» con objeto de mejorar el diagnóstico del SQTL. Sin embargo, es frecuente que estos instrumentos adicionales no formen parte del arsenal diagnóstico utilizado por los cardiólogos en su práctica clínica habitual, principalmente porque no se han validado en grandes series de pacientes.

Se ha propuesto infundir dosis bajas de adrenalina como instrumento diagnóstico para diferenciar a los controles de los pacientes con SQTL oculto (especialmente el QTL1) que presentan en reposo un QTc equívoco⁷. Sin embargo, esta prueba es invasiva y no parece que pueda seguir estando justificada para el diagnóstico del SQTL en la práctica clínica actual, excepto en situaciones muy especiales, como la de los pacientes que han sobrevivido a una fibrilación ventricular idiopática y no pueden caminar.

La prueba de estrés de ejercicio y el ECG-Holter de 24 h⁸ probablemente sean las mejores formas de evaluar la dinámica del intervalo QT de día y de noche y la influencia del sistema nervioso autónomo en el corazón.

Otras maniobras aún más sencillas, como registrar el ECG en diferentes posiciones, pueden ser útiles para el diagnóstico del SQTL. Se sabe desde hace varios años que la mayoría de los pacientes con SQTL tienen una adaptación anormal del QT a los cambios bruscos de la frecuencia cardíaca causados por ponerse de pie bruscamente. Viskin et al.⁶ formalizaron esta respuesta peculiar en 2010, cuando estos autores propusieron realizar una prueba de ortostatismo a la cabecera del paciente para diferenciar entre individuos normales y pacientes con SQTL de diagnóstico poco claro en el ECG basal. El protocolo de Viskin et al. incluía la determinación de la frecuencia cardíaca y el intervalo QT en decúbito supino y luego en 3 etapas durante los 30 s siguientes a la bipedestación, para calcular la evolución de las adaptaciones del intervalo QTc. Viskin et al.⁶ estudiaron a 68 pacientes con SQTL y 82 participantes de control. A la bipedestación súbita, los pacientes y los participantes de control respondieron con similar aceleración de la frecuencia cardíaca, mientras que la respuesta del intervalo QT a la taquicardia fue diferente: en promedio, el intervalo QT de los individuos de control se redujo en 21 ± 19 ms, mientras que el intervalo QT de los pacientes con SQTL aumentó en 4 ± 34 ms ($p < 0,001$). Dado que el intervalo RR se redujo en mayor medida que el QT, el QTc aumentó en 50 ± 30 ms en el grupo de control y 89 ± 47 ms en el de SQTL ($p < 0,001$). Las curvas de *receiving operating characteristics* (ROC) mostraron que el test aportaba un valor diagnóstico adicional en comparación con el valor basal de QTc en decúbito.

En el artículo de Muñoz-Esparza et al.¹, los autores proponen una versión «simplificada» del protocolo de Viskin para evaluar la respuesta del intervalo QT a la bipedestación en 36 pacientes con SQTL (con confirmación genética el 81% de ellos) en comparación con 41 controles emparejados por edad y sexo. En esta variante de la prueba de ortostatismo a la cabecera del paciente, solo se realizan 2 determinaciones del QTc, antes de la bipedestación (QTc en decúbito supino) y en los siguientes 10 s (QTc en bipedestación). En su serie, Muñoz-Esparza et al.¹ también observaron que el QTc en bipedestación era significativamente más largo en el grupo de SQTL que en los controles (528 ± 46 frente a 420 ± 15 ms; $p < 0,001$).

Se confirmó que esta versión simplificada de la prueba de ortostatismo a la cabecera del paciente tiene utilidad diagnóstica, y el valor de corte de 475 ms para el QTc en bipedestación mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% para diferenciar entre casos de SQTL y controles. Es importante señalar que las curvas ROC para el QTc en bipedestación mostraron un aumento significativo del 14% en su capacidad diagnóstica en comparación con el QTc en decúbito (área bajo la curva, 0,99 frente a 0,85; $p < 0,001$).

Aparte de facilitar el reconocimiento de los casos reales de SQTL, la pueba de ortostatismo a la cabecera del paciente puede desempeñar, obviamente, un papel importante a la hora de descartar diagnósticos en individuos con un intervalo QT en reposo en el límite de la normalidad (p. ej., los deportistas) y con una dinámica normal del intervalo QT en ejercicio. A este respecto, tiene interés señalar que, con un umbral del QTc corregido similar, de 474 ms, en los primeros 15 s de bipedestación, Viskin et al. observaron una sensibilidad del 90%, pero con una especificidad de solo el 75%, para diferenciar entre casos de SQTL y controles⁶. Deberá evaluarse con mayor detalle la posible presencia de resultados falsos positivos cuando se registra el QTc en los primeros 10-15 s de bipedestación.

Otro paso importante para validar la fiabilidad diagnóstica de la pueba de ortostatismo a la cabecera del paciente sería repetir el examen excluyendo a los pacientes con un diagnóstico electrocardiográfico de SQTL obvio y correlacionar los resultados con los de las pruebas genéticas. A diferencia del protocolo de Viskin et al.⁶, el de Muñoz-Esparza et al.¹ no identificó diferencias significativas en el QTc en bipedestación ni en el incremento del QTc entre los pacientes con QTL1 y QTL2. Este resultado, a pesar del desigual número de individuos de cada subgrupo genético, podría depender también del breve lapso que precedía al registro del ECG en bipedestación y requerirá también nueva evaluación.

LA PUEBA DE ORTOSTATISMO PARA SUPERVISAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Una de las ideas innovadoras que aporta el estudio de Muñoz-Esparza et al.¹ es evaluar, en un subgrupo de sus pacientes, si la respuesta anormal a la bipedestación observada en los pacientes con SQTL puede mejorar con la administración de bloqueadores beta¹, según lo propuesto anteriormente por Walker et al.⁹.

En el presente estudio, el tratamiento con bloqueadores beta atenuó la respuesta a la bipedestación en los pacientes con SQTL y restableció unos valores más similares a los registrados en los controles (en tratamiento: QTc en bipedestación, 440 ± 32 ms; $p < 0,0001$), lo cual respalda la hipótesis de que la adaptación a los cambios súbitos de la frecuencia cardíaca pasa a ser casi normal cuando se trata con bloqueadores beta a los pacientes con SQTL.

Evidentemente, estos resultados deben confirmarse, pero resultan interesantes por diversos motivos. Primero, aportan una nueva perspectiva al conocimiento de los mecanismos antiarrítmicos de los bloqueadores beta en el SQTL. Segundo, pueden contribuir a explicar por qué los bloqueadores beta no proporcionan suficiente protección a algunos pacientes con SQTL. Y tercero, pueden ser útiles para decidir si la dosis del bloqueador beta administrado a un paciente concreto es satisfactoria, al tiempo que permiten las comparaciones entre diferentes moléculas.

En conjunto, el estudio de Muñoz-Esparza et al.¹ es bien recibido, ya que subraya que, aunque la piedra angular del diagnóstico del SQTL continuará siendo la medición del intervalo QT, la práctica habitual de medir el QTc en decúbito supino y en reposo puede requerir la adición de otras mediciones.

Podría tener interés, por ejemplo, combinar la información obtenida con la pueba de ortostatismo a la cabecera del paciente con otros instrumentos que podrían facilitar el diagnóstico clínico del SQTL, como la duración del QTc medida en el cuarto minuto de recuperación tras el ejercicio, según lo propuesto por Sy et al.¹⁰. Los resultados generales de un enfoque combinado de este tipo podrían ser útiles para identificar a los pacientes con un SQTL verdadero y dar de alta a los casos limítrofes con QTc de comportamiento normal frente a los cambios de postura o la adaptación al ejercicio.

Además, la posible utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en la evaluación de los resultados del bloqueo beta parece extremadamente atractiva, aunque es todavía preliminar.

Debe felicitarse a Muñoz-Esparza et al. por presentar estos resultados que, si se confirman en estudios más amplios, podrían contribuir a dar nueva forma al diagnóstico, e incluso el tratamiento, de los pacientes con SQT.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Esparza C, Zorio E, Domingo Valero D, et al. Value of the "Standing Test" in the Diagnosis and Evaluation of Beta-blocker Therapy Response in Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:907–914.
2. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *New Eng J Med*. 2003;348:1866–1874.
3. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, 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). *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
4. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:982–991.
5. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Euro-pace*. 2011;13:1077–1109.
6. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1955–1961.
7. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:413–421.
8. Coumel P. From provocation tests to clinical practice: invasive and non-invasive electrophysiology. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96:48–53.
9. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, et al. Effect of change in posture and exercise on repolarization in patients with long QT syndrome with HERG channel mutations. *Can J Cardiol*. 2005;21:33–38.
10. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011;8:864–871.