

EL SÍNDROME DEL QT CORTO CONGÉNITO: AVANCES EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

CONGENITAL SHORT QT SYNDROME: PROGRESS IN THE LAST YEARS

ANDRÉS R. PÉREZ-RIERA MD PHD¹, LUIZ C. DE ABREU PHD², RAIMUNDO BARBOSA-BARROS MD³, ADAIL PAIXÃO-ALMEIDA MD FESC⁴

RESUMEN

El síndrome de QT corto (SQTC) congénito es una entidad hereditaria, de transmisión autosómica dominante o esporádica, heterogénea genotípica y fenotípicamente, huérfana o rara, sin cardiopatía estructural aparente. Su característica principal es la presencia en el electrocardiograma (ECG) de intervalos QT/QTc cortos (entre 315 y 360 milisegundos), causado por mutaciones genéticas que afectan los canales de potasio (K⁺) y de calcio (Ca²⁺).

Se describen tres variantes principales: el SQTC tipo 1, que es ocasionado por una mutación en el gen HERG, (o KCNNH2 en la nueva denominación) y afecta el canal rectificador de salida rápida de K⁺ activado por voltaje (IKr); el tipo 2, donde se halló una alteración en el gen KCNQ1, que controla la corriente de salida lenta rectificadora de K⁺ (IKs) en fase 3; y el tipo 3 en el que se identificó una mutación en el gen KCNJ2, que codifica la proteína del canal rectificador de entrada de K⁺, causante de un aumento significativo en la corriente de entrada (Ik1). Estas tres variantes junto al SQTC 7, que compromete el canal de salida inicial de K⁺ o canal Ito de la fase 1, constituyen las formas puras, pero también se mencionan alteraciones del canal de Ca²⁺ (SQTC tipos 4, 5 y 6), que se catalogan como superposiciones fenotípicas de canalopatías u overlapping.

La entidad se manifiesta clínicamente por palpitaciones, mareos, síncope y elevada tendencia a la muerte súbita cardíaca, por eventos de fibrilación auricular y taquicardia ventricular polimórfica/fibrilación ventricular.

El cardiodesfibrilador implantable es la terapia de primera línea, y el tratamiento farmacológico puede estar indicado en algunos casos.

Palabras clave: canalopatías, síndrome de QT corto, fibrilación auricular, muerte cardíaca súbita.

ABSTRACT

Short QT syndrome (QTC) is an orphan, congenital or hereditary entity, with autosomal dominant or sporadic transmission, genotypically and phenotypically heterogeneous, with no apparent structural heart disease. Its main feature is the presence in the electrocardiogram (ECG) of short QT / QTc (between 315 and 360 milliseconds according to the author), caused by genetic mutations that affect potassium (K⁺) and calcium (Ca²⁺) channels.

Three main variants are described: the SQTC type 1, which is caused by a mutation in the HERG gene (or KCNNH2 in the new nomenclature) and affects the fast rectifier output voltage-activated K⁺ channel (IKr); type 2, where there is a KCNQ1 alteration that controls the slow rectifier K⁺ current in phase 3; and type 3 in which there is a mutation in the KCNJ2 gene, that encodes the inward rectifier K⁺ channel protein, causing a significant increase in the inward current (Ik1). These three variants and SQTC7, which affects the initial outward K⁺ channel, or Ito channel from phase 1, constitute pure forms, but alterations of Ca²⁺ channel (SQTC types 4, 5 and 6) are also mentioned, classified as phenotypic overlapping channelopathies.

The entity manifests clinically by palpitations, dizziness, syncope and high tendency to sudden cardiac death, by events of atrial fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia / ventricular fibrillation.

The implantable cardioverter defibrillator is the first-line therapy, and drug therapy may be indicated in some cases.

Keywords: channelopathies, short QT syndrome, atrial fibrillation, sudden cardiac death.

REVISTA CONAREC 2016;32(135):141-147 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT corto (SQTC) congénito es una entidad hereditaria, de transmisión autosómica dominante o esporádica, heterogé-

nea genotípica y fenotípicamente, huérfana o rara (afecta ≤ 1 de cada 1.500 personas), sin cardiopatía estructural aparente. Es integrante de los así llamados defectos de los canales iónicos, canalopatías cardíacas, o enfermedades eléctricas primarias¹ y su característica principal es la presencia en el electrocardiograma (ECG) de intervalos QT/QTc extremadamente cortos, principalmente en las formas causadas por mutaciones genéticas que afectan los canales de potasio (K⁺), y un poco menos cortos en las formas ocasionadas por mutaciones que afectan el canal de calcio (Ca²⁺).

No existe consenso sobre considerar o no como parte del SQTC las ocasionadas por mutaciones de Ca²⁺ descritas por Antzelevitch². Estas formas, en realidad, constituyen superposiciones fenotípicas de canalopatías (*overlapping* en la literatura anglosajona) y no formas puras de SQTC.

No existe un valor de corte diagnóstico universalmente aceptado del QTc para considerarlo exclusivo de esta rara canalopatía. Giustetto ha propuesto un valor de QTc ≤ 340 -360 milisegundos (ms)³. Spears y Gollob dan un valor de corte 10 ms menor (QTc < 330 ms)⁴. Valores del QTc de 340-350 ms son considerados normales por algunos autores, habiendo sido observados sin cualquier aumento del riesgo muerte cardíaca súbita (MCS)⁵. Quienes suscriben consideran sospechosos valores de QTc ≤ 360 ms.

1. Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica na Faculdade de Medicina do ABC, Fundação do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil.
2. Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica na Faculdade de Medicina do ABC, Fundação do ABC. Santo André, São Paulo, Brasil. Visiting Scientist at Program in Molecular and Integrative Physiological Sciences (MIPS), Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health.
3. Chefe da unidade coronariana do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Fortaleza, Ceará, Brasil.
4. FESC - Unidade Médico-Cirúrgica De Conquista - Diretor da Divisão de Cardiologia e Eletrocardiografia - Sociedade Regional de Cardiologia do Sudoeste SBC/BA Brasil. Diretor da Comissão Científica.

✉ **Correspondencia:** Andrés Ricardo Pérez-Riera | Rua Sebastião Afonso 885 CEP 04417-100. Jardim Miriam São Paulo Brasil | Fone 55-11-56212390 | riera@uol.com.br

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/12/2015 | Aceptado: 05/01/2016

Tabla 1. SQTc 1-7 con la proteína y subunidad involucrada, el canal afectado y la alteración funcional que ocasiona.

Variantes	OMIM	Nombre del gen	Proteína y subunidad	Canal afectado y modificación funcional
SQTc1	#609620	Canal de potasio activado por voltaje, subfamilia H, miembro 2	Kv11.1 alfa	Subunidad α del componente rápido del canal cardíaco tardío rectificador de potasio (I_{Kr}). Ganancia de función.
SQTc2	#609621	Canal de potasio activado por voltaje, subfamilia tipo KQT, miembro 1.	Kv7.2 alfa	Canal lento tardío rectificador de potasio. Ganancia de función.
SQTc3	#609622	Canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 2.	Kir2.1 alfa	Corriente rectificadora de entrada de potasio (I_{K1}) cardíaca, canales Kir. Ganancia de función.
SQTc4	#600919			Canal de calcio tipo L, subunidad α
SQTc5	#600003			Canal de calcio tipo L, subunidad β
SQTc6	#114204			Subunidad $\alpha 2/\delta 1$ del canal de calcio tipo L
SQTc7?	?			I_{to} tardío

Otra característica de destaque del SQTc es su elevada tendencia a la aparición de episodios de fibrilación auricular (FA) paroxísticos. Este tipo de FA se caracteriza por ser desencadenado por una extrasístole auricular, tener inicio y fin abruptos, y presentarse con carácter de episodios recurrentes (2 o más episodios de FA con duración >30 segundos [s]), autolimitados, por un período generalmente <24 horas (hs), aunque pueden alcanzar las 48 hs o más.

La presencia de FA en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes debe hacernos sospechar la presencia de SQTc, sobre todo cuando el intervalo QTc sea corto⁶, antes de rotularla como FA aislada, idiopática, primaria o criptogénica (*lone atrial fibrillation*). Esta se define como toda FA donde no exista cardiopatía estructural, hipertensión, preexcitación ventricular o enfermedades extracardíacas predisponentes, como el hipertiroidismo, alcoholismo, uso de drogas, feocromocitoma, sensibilidad a adrenérgicos, y la denominada "vagalmente mediada" (una rara forma observada generalmente en hombres de mediana edad, habitualmente posprandial o en reposo). Tampoco pueden existir antecedentes familiares positivos para FA paroxística precoz o MCS. En todos estos casos, deben ser descartadas las numerosas causas genéticas de FA, dentro de las cuales está incluido el SQTc. Otra característica fundamental y exclusiva del SQTc consiste en que el intervalo QTc no se modifica proporcionalmente con los cambios bruscos en la frecuencia cardíaca (FC)⁷. En comparación con la población normal, los pacientes portadores del SQTc tienen menos variación del intervalo QTc en relación con los cambios en la FC; esto da lugar a una interpretación errónea del intervalo QTc en presencia de una FC más rápida y el diagnóstico de falsos negativos. El método de Holter puede ser útil para esclarecer esta duda, ya que permite la medición del intervalo QTc durante un período de FC lenta, como ocurre en el sueño.

Tabla 2. Causas adquiridas y genéticas de intervalo QT/QTc corto.

Hiperkalemia (aumento en los niveles de K^+ sérico >6,5 mEq/l caracterizado por ondas T amplias, de base estrecha (corta duración, \approx 150 a 250 ms) y en pico.
Hipercalcemia.
Hipertermia.
Acidosis.
Efecto de catecolaminas.
Toxicidad y efecto digitálico. Prolongación del segmento PR comúnmente presente, segmento ST deprimido de concavidad superior ^{32,33} .
Disautonomía espontánea.
En respuesta a atropina.
Disautonomía del síndrome de la fatiga crónica (QTc de 371 a 384 ms) ³⁴ .
Activación del canal selectivo K^+ ATP* por efecto de drogas abridoras del canal de K^+ ATP como el pinacidil y levromakalim. Estas drogas acortan la duración del PA.
Activación del canal de K^+ _{Ach} causada por fuertes estímulos parasimpáticos al corazón.
Síndrome de Klinefelter (KS) (47,XXY). Hombres portadores de este síndrome tratados con testosterona presentan intervalos QTc normales ³⁵ .
Uso de rufinamida: anticonvulsivo recientemente aprobado que ocasiona acortamiento del intervalo QT36.

Frecuentemente las ondas T son de gran voltaje, puntiagudas⁸⁻¹⁰ y de bases estrechas, muy semejantes a las ondas T de la hiperkalemia. El bucle T del vectocardiograma es anormal en su voltaje y en el ángulo QRS/T¹¹. No obstante, el bucle T permanece asimétrico, con la rama aferente de inscripción lenta y la eferente rápida, como ocurre normalmente⁹.

La entidad se manifiesta clínicamente por palpitaciones, mareos, síncope, elevada tendencia a la MCS, por eventos de FA y taquicardia ventricular polimórfica/fibrilación ventricular (TVP/FV).

Electrofisiológicamente, hay un constante acortamiento significativo de los períodos refractarios de las aurículas y ventrículos, siendo inducibles FA/FV sostenida por estimulación programada^{12,13}.

Se han identificado unas pocas familias con varios tipos de mutaciones que afectan los canales de K^+ y Ca^{2+} . Hasta la fecha se han informado mutaciones en siete genes asociados con el SQTc: *HERG* o *KCNH2* (**SQTc1**), *KCNQ1* (**SQTc2**), *KCNJ2* (**SQTc3**), *CACNA1C* (**SQTc4**), *CACNB2b* (**SQTc5**), *CACNA2D1* (**SQTc6**) y caveolina-3 (**SQTc7?**) (familia de Brasil, todavía no publicada, pero con mutación identificada que afecta el canal de salida inicial de K^+ o canal I_{to} de la fase 1 correspondiente al punto J del ECG de superficie).

Se categorizaron como SQTc1-SQTc7 en base a la cronología de su descubrimiento. La **Tabla 1** muestra la proteína y subunidad involucrada, el canal afectado y la alteración funcional que ocasiona en él. Las 4 mutaciones en los canales de K^+ llamadas SQTc1(I_{Kr}), SQTc2(I_{Ks}), SQTc3(I_{K1}) y SQTc7? tienen como contrapartida o imagen en espejo genética una variante del síndrome del QT prolongado (SQTl): SQTc2 con el SQTl1, el SQTc1 con el SQTl2, SQTc7? con el SQTl9 o síndrome de Andersen-Tawil, porque ejercen efectos opuestos de ganancia de función sobre las corrientes rectificadoras de salida rápida y lenta de K^+ (I_{Kr} y I_{Ks}) y la corriente rectificadora cardíaca de entrada de K^+ (I_{K1}) en contraste con la pérdida de función de los canales de K^+ de los SQTl (**Figura 1**). La **Figura 2** muestra el ECG del primer caso de SQTc observado en Brasil y publicado por Pérez-Riera et al.⁹. Este caso estaba asociado a bloqueo de la rama derecha. La **Figura 3** muestra la correlación ECG/VCG en los tres planos.

Tabla 3. Sistema de puntaje (score) para el diagnóstico del SQTC propuesto por Gollob. Se considera de alta probabilidad ≥ 4 puntos; probabilidad intermedia: 3 puntos; baja probabilidad: ≤ 2 puntos.

	Puntaje
QTc en milisegundos	
<370	1
<350	2
<330	3
Intervalo punto J – pico de T	
<120	1
Historia clínica	
Paro cardíaco súbito	2
TV polimórfica o FV	2
Síncope no explicado	1
Fibrilación auricular	1
Historia familiar	
Familiar de 1° o 2° grado con SQTC	2
Familiar de 1° o 2° grado con MCS	1
Síndrome de muerte súbita infantil	1
Genotipo	
Genotipo positivo	2
Mutación de importancia no determinada en gen culpable	1



Figura 2. Ritmo: sinusal; FC: 65 lpm; onda P: eje SÁP: $+54^\circ$ en el PF y delante del PH; duración: 80 ms; voltaje: 1 mm; intervalo PR: 134 ms; QRS: SÁQRS: $+106^\circ$ en el PF y delante del PH; duración QRS (QRSd): 120 ms; morfología QRS: patrón rSR' trifásico en V1 y onda S amplia en las derivaciones izquierdas I, aVL, V5 y V6 (fuerzas terminales derechas); deflexión intrínseca en V1 > 50 ms. **Morfología de onda T:** onda T alta de V3 a V5 con base estrecha y una tendencia a ser simétrica (el paciente no presenta aumento de potasio sérico); SÁT: $+42^\circ$ en el PF y discretamente hacia atrás y delante en el PH; intervalo QT/QTc: 302/315 ms: corto para esta frecuencia (el límite inferior para una FC de 67 lpm en hombres es 324 ms (45)).

CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES VARIANTES DEL SQTC

I. Síndrome de QT corto congénito tipo 1 o fenotipo SQTC1 (IKr)

El SQTC1 (OMIM #609620) es causado por una mutación en el gen *HERG* (human ether-a-go-go related gene, en la nomenclatura italiana, o *KCNH2* en la nueva denominación). Este gen codifica la subunidad α formadora del poro del canal rectificador de salida rápida de K^+ activado por voltaje (I_{Kr}). Esta mutación *KCNH2* fue identificada por primera vez en enero de 2004 por Ramón Brugada et al. cuando trabajaba en el Laboratorio Masónico¹⁴. Los autores identificaron dos mutaciones *missense* en dos familias, que resultaron en el mismo cambio de aminoácidos (N588K) en la región del bucle S5-P del gen *HERG* (*KCNH2*), que controla el canal rectificador de salida rápido de K^+ (I_{Kr}). Las mutaciones I_{Kr} aumentan dramáticamente la velocidad de salida de K^+ en fase 3 (correspondiente a la onda T del ECG de superficie), lo que resulta en un acortamiento heterogéneo de la duración y la refractariedad del PA, y en una reducción de la afinidad de estos canales rápidos de K^+ con los bloqueantes I_{Kr} como los antiarrítmicos de la clase III.

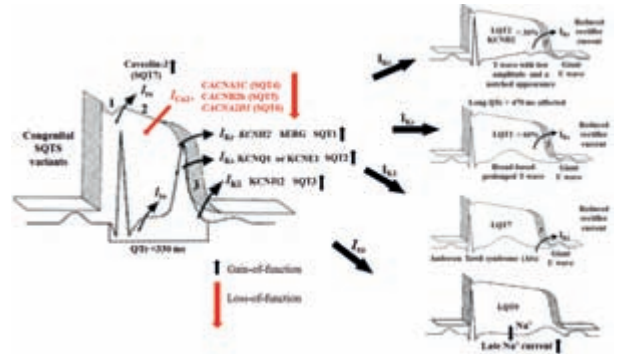


Figura 1. Potenciales de acción (PA) monofásicos y ECGs de las cuatro variantes de los SQTC congénitos que afectan los 3 canales de salida rectificadores de K^+ en fase 3 (correspondiente a la onda T) y sus respectivas contrapartidas (imagen en espejo genética) de los síndromes de QT largos (SQTL). SQTC1 I_{Kr} ; su contrapartida es la variante 2 del SQTL (SQTL2). SQTC2 I_{Kr} ; su contrapartida es la variante 1 del SQTL (SQTL1). SQTC3 I_{Kr} ; su contrapartida es la variante 7 del SQTL denominada SQTL7 o síndrome de Andersen-Tawil. SQTC7? I_{Kr} ; su contrapartida podría ser la variante SQTL9 mutación caveolina-3 (CAV3) o SCN4B ocasionando una ganancia de función en la entrada tardía de sodio en la fase 2, semejante a la variante 3 LQTS3-like fenotipo.

La ocurrencia de MCS en los primeros 12 meses de vida sugiere la posibilidad de un vínculo entre las mutaciones del gen *KCNH2* de ganancia de función y el síndrome de muerte súbita infantil (SIDS: *sudden infant death syndrome*)¹⁵.

II. Síndrome de QT corto congénito fenotipo tipo 2 o SQTC2 (IKs)

Belloq et al. informaron en un hombre de 70 años, resucitado con éxito luego de un episodio de FV, que el intervalo QTc era muy corto (290 ms posevento) y permaneció próximo a este valor en 3 años de seguimiento. Su historia familiar era negativa, no refería síntomas previos ni se comprobó cardiopatía estructural. Los autores identificaron una mutación *missense* en el gen *KCNQ1* (OMIM: #609621), el cual controla la corriente de salida lenta rectificadora de K^+ (I_{Ks}) en fase 3 (correspondiente a la onda T del ECG de superficie), ocasionando ganancia en la función del canal. También identificaron algunos pocos casos esporádicos de esta variante¹⁶.

Maltret et al. observaron disfunción auditiva central en pacientes portadores de la variante SQTC2¹⁷, lo que sugiere que pueda ser la imagen en espejo genética del SQTL recesivo de Jervell y Lange-Nielsen variante 1. Este síndrome afecta en forma opuesta el canal de salida lenta de K^+ (disminución de la función), con sordera congénita, central, neurosensorial, bilateral y profunda. En esta entidad la mutación también ocurre en el mismo gen *KVLQT1* (*KCNQ1* del SQTC2), con *loss* en el cromosoma 11p15.5.

III. Síndrome de QT corto congénito fenotipo tipo 3 o SQTC3 (IK1)

Priori et al.¹⁸ identificaron una mutación *missense* en el gen *KCNJ2*. Estas mutaciones se observaron en una niña asintomática de 5 años que presentaba un intervalo QTc de 315 ms y ondas T de base estrecha y amplias, y en el padre de 35 años con un intervalo QTc corto (320 ms) además de historia de episodios presincoales y palpita-

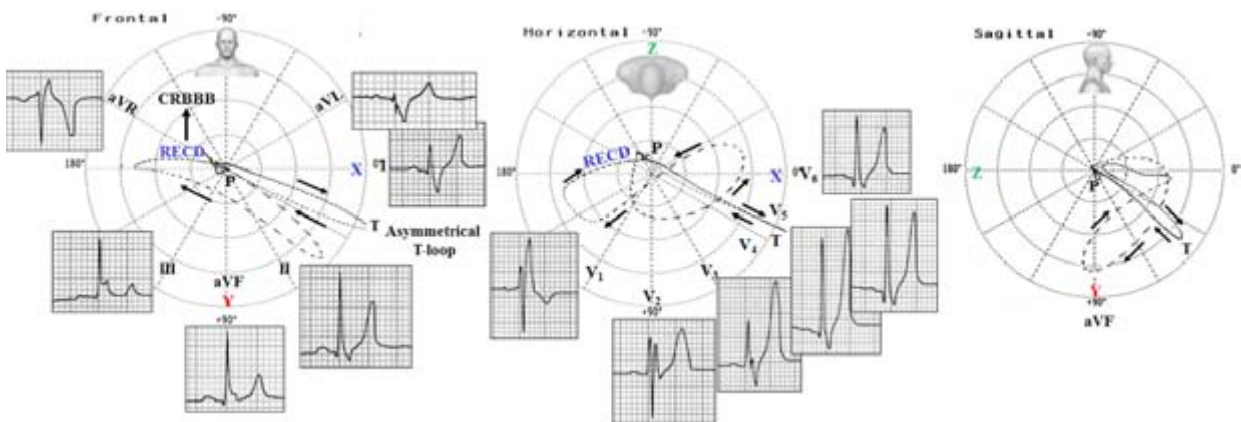


Figura 3. Correlación ECG/VCG. **CRBBB** (complete right bundle branch block): bloqueo completo de la rama derecha (BCRD). **RECD** (right end conduction delay): atraso final de conducción (AFC). **PF:** duración del bucle QRS de 120 ms; retardo final de conducción (RFC) derecho ubicado en el cuadrante superior derecho cerca de aVR. Bucle T asimétrico; **SÁT** +20°. **PH:** patrón QRS trifásico en V1-V2 y onda S final amplia en V5-V6: BCRD. VCG tipo Grishman de BCRD: bucle aferente detrás de la línea X; patrón rSR' trifásico; intervalo QT corto; ondas T altas con base estrecha de V3 a V5. **PSD:** bucle T asimétrico hacia abajo y adelante. **Observación:** el VCG es concluyente de que la onda T no es simétrica porque la rama eferente presenta lágrimas muy cerca entre sí; por otro lado, la rama aferente presenta lágrimas más separadas entre sí.

ciones desde la adolescencia. Se identificó una mutación en el gen *KCNJ2* causante de un aumento significativo en la corriente de entrada I_{K1} (cardiac inwardly rectifying potassium current), el mismo canal afectado en la variante de SQT1 conocida como síndrome de Andersen-Tawil o SQT17 (OMIM #170390), localizado en el cromosoma 17q24.

Hattori et al. identificaron una mutación M301K heterocigota en el gen *KCNJ2* que ocasiona ganancia de función del canal rectificador de entrada de K^+ , asociada a SQT3¹⁹. Se ha descrito otra mutación (E299V) en el gen *KCNJ2*, que codifica la proteína del canal rectificador de entrada de K^+ (Kir2.1). Se observaron cambios proarrítmicos en el PA con pérdida y ganancia de función en el canal I_{K1} ($K_v2.2$), en asociación con el síndrome de Andersen-Tawil tipo 1 (ATS OMIM #170390) (LQT7) y el SQT3 respectivamente¹⁰.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL SQTc

- Ausencia de cardiopatía estructural.
- Síndrome clínico-electrocardiográfico.
- Hereditario, autosómico dominante o esporádico y genotípica y fenotípicamente heterogéneo.
- Frecuente historia familiar positiva para síncope y MCS en familiar de primer grado joven (<50 años).
- Manifestación de síncope, MCS, palpitaciones, mareos y alta tendencia a la aparición de episodios de FA paroxísticas.
- Intervalos QT y QTc extremadamente cortos, constantes y uniformes (intervalo QTc ≤ 330 ms).
- Distancia desde el punto J al ápice de T <120 ms (muy corta por la ausencia o casi ausencia de segmento ST).
- Presencia del signo *minus-plus* de la onda T, es decir, onda T bifásica con la primera porción negativa y la final positiva¹⁰ (Figura 4).
- Alta prevalencia del patrón de repolarización precoz (PRP) asociado²⁰.
- Eventual depresión del segmento PR.

- Prolongación del intervalo pico de T/fin de T (TpTe: *T peak to T end*)
- Eventual onda U prominente.
- Respuesta a la prueba de esfuerzo con retardada reducción del intervalo QTc durante el aumento en la FC.
- Períodos refractarios auriculares y ventriculares muy cortos y tendencia a FA y FV inducibles en estudios electrofisiológicos (EEF).
- Autopsia negativa. El diagnóstico de certeza solo posible con la autopsia molecular²¹.
- En pacientes sintomáticos el cardiodesfibrilador implantable (CDI) es el tratamiento de elección.
- Puede estar indicado quinidina, disopiramida y eventualmente en asociación con betabloqueantes.

Mutaciones en el canal de Ca^{2+} tipo L (LTCC: *L-type calcium channel*) responsables por las variantes SQTc4, SQTc5 y SQTc6

Las mutaciones que afectan el canal lento de entrada de Ca^{2+} en fase 2 pueden ocasionar los fenotipos del síndrome de Brugada (SBr), síndrome de Timothy (LQT8), síndrome de hipertermia maligna²², SQTc²³ y los síndromes de onda J o de repolarización precoz (SRP; en inglés: *early repolarization syndrome*)²⁴ frecuentemente asociados a arritmias cardíacas hereditarias, lo que sugiere que el mapeo genético, *screening*, de los genes que controlan los canales lentos de Ca^{2+} puede ser una valiosa herramienta diagnóstica en la identificación de individuos en riesgo. Una mutación en el gen *CACNA2D1* puede ocasionar el SBr y las mutaciones en los genes *CACNA1C*, *CACNB2* y *CACNA2D1* pueden aumentar la susceptibilidad al SRP.

Las mutaciones con pérdida de función en el canal lento de Ca^{2+} (I_{Ca}) tipo L en los genes *CACNB2b* o *CACNA1C* pueden resultar en un fenotipo mixto de SBr asociado a un intervalo QT más corto de lo normal (*overlapping*). Las mutaciones del canal de Ca^{2+} lento que originan las posibles variantes SQTc4 y SQTc5 producen un fenotipo combinado de SQTc/SBr. El fenotipo del SBr y una historia familiar de MCS se asociaron con QTc ≤ 360 ms². En estos casos, mutaciones en

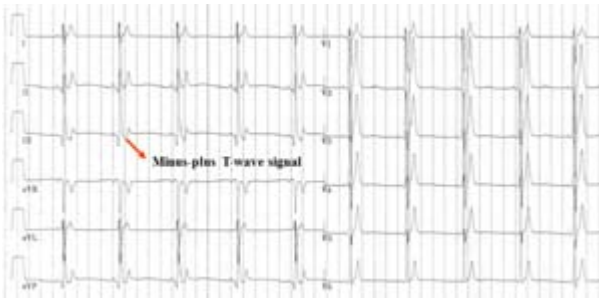


Figura 4. El signo de onda T negativa-positiva sin segmento ST, observado en III, en un paciente con variante SQTC1. *Minus-plus T-wave signal:* signo de onda T negativa-positiva.

los genes *CACNB2b* (S481L) y *CACNA1C* (A39V y G490R), que codifican las subunidades $\alpha 1$ - o $\beta 2b$ - del canal de Ca^{2+} cardíaco tipo L fueron identificados.

Mutaciones en el gen *CACNA1C* se han asociado con el síndrome de Timothy (LQT8), una entidad caracterizada por disfunción multiorgánica, como cardiopatía congénita, arritmias letales, membranas interdigitales, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, anomalías cognitivas y autismo²⁵.

La **Figura 5** muestra el ECG en la derivación precordial intermedia V3 de la variante SQTC5, destacando la importancia de la medición de los intervalos Q-aT (inicio del QRS al ápice de T) y Q-oT (inicio del QRS al comienzo de T), los cuales están siempre muy cortos, imitando el ECG de la hipercalcemia severa.

Para el diagnóstico de SQTC, especialmente aquellos con intervalos QT limítrofes, las causas adquiridas de intervalo QT corto deben ser excluidas. La **Tabla 2** relaciona las causas adquiridas de intervalo QT/QTc cortos.

INTERVALOS QT CORTOS EN OTRAS CANALOPATÍAS

Sabemos que otras canalopatías pueden presentar intervalos QT/QTc cortos. Entre ellas destacamos:

- **Fibrilación ventricular idiopática (FVI):** valores QTc "cortos" se observan comúnmente en hombres con FVI. Sin embargo, valores de QTc "cortos" no son raros entre adultos sanos, especialmente durante la bradicardia. Viskin et al. demostraron que hombres portadores de FVI tienen intervalos QTc más cortos que los controles normales (371 ± 22 ms)²⁶. Estos autores sugirieron valores de corte de 360 ms para hombres y 370 ms para mujeres para considerar un intervalo QT como corto.
- **Síndrome de Brugada tipo 3 (CACNA1C/Brugada syndrome 3):** esta variante del SBr es causada por mutación heterocigota en la subunidad $\alpha 1C$ del gen *CACNA1C* que codifica el canal de Ca^{2+} lento o tipo L, localizado en el cromosoma 12p13. Fue identificada por Antzelevitch et al.² Estos autores informaron que los probandos con SBr también presentaban intervalos QT más cortos.
- **Síndrome de repolarización precoz:** hay una alta prevalencia de repolarización precoz en pacientes portadores de SQTC. Además, el PRP puede ser útil en la identificación de eventos cardíacos²⁰. Debemos estar muy atentos a aquellos pacientes con PRP y elevaciones del punto J >2,0 mm de convexidad superior (el PRP benigno es siempre de concavidad superior), especialmente aquellos con arritmias o historia familiar de MCS no explicadas.

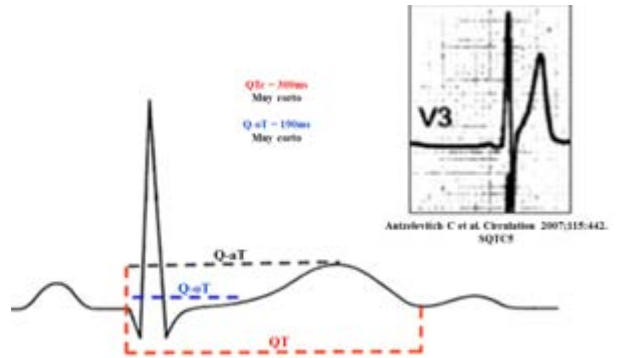


Figura 5. Las mutaciones *missense* en *CACNA1C* (A39V y G490R) y *CACNB2* (S481L) codifican las subunidades $\alpha 1$ y $\beta 2b$ del canal de calcio tipo L. Observamos que estas mutaciones tienen un intervalo Q-aT extremadamente corto (240 ms) y segmento ST ausente; en consecuencia, el genotipo tiene un fenotipo hypercalcemic-like porque los valores Q-aT <270 ms son típicos de hipercalcemia grave.

INTERVALO DESDE EL PUNTO J AL PICO DE T

El intervalo punto J-pico de T es la distancia desde el punto J hasta el pico de T. Valores <120 ms son valiosos para el diagnóstico del SQTC congénito²⁷.

La **Tabla 3** muestra el sistema de puntaje (*score*) para el diagnóstico del SQTC propuestos por Gollob²⁷.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO PICO DE T/FIN DE T (TPE)

El posible sustrato para el desarrollo de taquiarritmias ventriculares puede ser una dispersión transmural significativa de la repolarización por acortamiento heterogéneo de la duración del PA. Normalmente el intervalo pico de T/fin de T es de 94 ms en hombres y 92 ms en mujeres cuando se mide en V5. En el SQTC, este parámetro está prolongado: >92 ms en mujeres y >94 ms en hombres con la medición en V5. El intervalo TpTe debe medirse en las derivaciones precordiales²⁸. La prolongación a valores ≥ 120 ms se asocia a un mayor número de eventos en portadores de canalopatías.

ÍNDICE T(P-E)/QT

Es un índice electrocardiográfico de arritmogénesis, de enfermedades congénitas y adquiridas de canales iónicos que resultan en arritmias ventriculares. En los individuos sanos el índice T(p-e)/QT presenta un valor promedio de aproximadamente 0,21 en las precordiales y permanece relativamente constante entre las FC de 60 a 100 lpm. El índice T(p-e)/QT es significativamente mayor en pacientes en riesgo de evento arrítmico como aquellos con SQTL, síndrome de Brugada, SQTC y también en pacientes con cardiopatía orgánica como infarto agudo de miocardio²⁹ e hipertrofia del VI³⁰ y apnea obstructiva del sueño (AOS)³¹.

POSIBLE ONDA U PROMINENTE

La onda U es la última, inconstante y menor deflexión del ECG que se registra inmediatamente luego de la onda T y antes de la onda P del ciclo siguiente, de igual polaridad a la T precedente, es decir positiva

cuando T lo es. El voltaje de U es siempre menor que el 50% de la amplitud de la T precedente y generalmente entre el 5% y el 25% de ella. Generalmente no supera 1 mm, siendo en promedio de 0,33 mm. Si alcanza 1,5 mm o más, es considerado alto; sin embargo, puede haber ondas U normales de hasta 2 mm (0,2 mV) en II y de V₂ a V₄.

PRESENCIA DE ARRITMIAS EN EL SQTC

Arritmias supraventriculares: se presentan episodios de FA paroxística, FA y respuesta ventricular lenta. Tanto los pacientes con síndromes hereditarios de QT prolongado como corto, que representan los extremos del intervalo QT, muestran una aparente alta prevalencia de FA.

TRATAMIENTO

El SQTC conlleva un alto riesgo de MCS por eventos arrítmicos fatales y una alta penetrancia en las familias afectadas. Por lo tanto, la terapia con CDI es el apoyo principal para estos pacientes. Si bien esto es evidente en los sintomáticos, las dudas surgen en los asintomáticos, especialmente en ausencia de antecedentes familiares. Hasta el momento, no hay suficiente evidencia para la estratificación del riesgo evidente dado el bajo número de casos documentados y su diagnóstico relativamente reciente. En general se acepta que las manifestaciones clínicas, historia familiar y un EEF positivo o prueba genética pueden apoyar la implantación de un CDI. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico o la posibilidad de futuros eventos arrítmicos.

A pesar de que el CDI es el único tratamiento eficaz, también tiene problemas específicos en estos pacientes. Por un lado, algunos informes mostraron un aumento del riesgo de descargas inapropiadas por taquicardia sinusal, FA y, sobre todo, sobredetección de las ondas T, que a menudo son altas y estrechas. En el estudio publicado por Schimpf et al.³², 3 de 5 pacientes recibieron choques inapropiados debido a la sobredetección de la onda T. La razón era una reducción posoperatoria de la amplitud de onda R y el aumento de la señal de la onda T. Por lo tanto, la adaptación de la programación estándar para prevenir la sobredetección de la onda T debe ser considerada después de la implantación y durante el seguimiento, aunque garantizando siempre una detección adecuada de las arritmias ventriculares. Por otra parte, la implantación de CDI en los niños aumenta las dificultades técnicas y complicaciones y no es factible en los más jóvenes.

Aunque el implante de un CDI es la terapia de primera línea, el tratamiento farmacológico puede estar indicado en algunos casos:

- Como alternativa a la implantación de un CDI en los niños pequeños.
- Pacientes con contraindicaciones o para una disminución del implante de un CDI.
- Como terapia adjunta para evitar las descargas excesivas.
- Prevención de los episodios sintomáticos de FA.

Los fármacos deben usarse con precaución ya que la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico en la prevención de eventos arrítmicos graves no está bien establecida. La quinidina es la terapia farmacológica más eficaz. Esta droga bloquea varios canales de potasio (I_{Kr} , I_{to} , I_{KATP} e I_{K1}) y las corrientes de sodio y de calcio hacia el interior.

En la variante SQTC1 la quinidina ocasiona una marcada prolongación del segmento ST, onda T, intervalo QT y de los períodos refractarios efectivos ventriculares, así como restaura la adaptación de la dependencia de la FC del intervalo QT, ocasiona disminución de la dispersión de la repolarización (Tp/Te) y previene de la inducción de FV. Sin embargo, se desconocen las consecuencias clínicas de estos efectos electrofisiológicos.

La disopiramida prolonga el intervalo QT y el período refractario efectivo ventricular en la variante SQTC1, de modo que es una alternativa a la quinidina³³ en los países donde esta droga no se comercializa. Las mutaciones N588K-KCNH2 y V307L-KCNQ1 que ocasionan una ganancia de función de I_{Kr} y I_{Ks} , causantes de las variantes SQTC1 y SQTC2, se benefician con el tratamiento farmacológico, asociando los bloqueantes de los canales de K⁺ (como quinidina) a los betabloqueantes³⁴.

La propafenona ha demostrado ser eficaz en la prevención de paroxismos frecuentes de FA sin recurrencia de la arritmia durante más de dos años, y sin ejercer ningún efecto sobre el intervalo QT³⁵.

(Esta revisión cuenta con material adicional, disponible en nuestro sitio web: <http://www.conarec.org/>).

CONCLUSIÓN

A lo largo de esta revisión presentamos las principales características genéticas, clínicas, electrocardiográficas y electrofisiológicas de la más reciente y rara canalopatía cardíaca sin cardiopatía estructural. Describimos las formas que afectan los canales de K⁺ y Ca²⁺ en sus características especiales. Abordamos los valores de QT, QTc, la elevada tendencia a la aparición de FA paroxística, síncope y MCS. Mostramos el sistema de puntaje de Gollob, que ayuda en el diagnóstico. Destacamos los valores extremadamente cortos del intervalo QT/QTc, la falta de adaptación del QTc a la súbita modificación de la FC, la disminución del valor del intervalo entre el punto J y ápice de T, la elevada prevalencia del PRP, el aspecto peculiar de las ondas T altas y de base estrecha, el signo *minus-plus* de la onda T, y la dispersión transmural de la repolarización ventricular manifestada por prolongación del intervalo Tp-Te y la eventual presencia de onda U prominente. Finalmente, mostramos que el diagnóstico de certeza *post mortem* exige las nuevas técnicas de autopsia molecular y que el tratamiento de elección en los sintomáticos es el implante de CDI asociado en casos específicos a quinidina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schimpf R, Kuschky J, Veltmann C, Borggrete M, Wolpert C. Primary electrical heart disease in adulthood-electrophysiological findings and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2005;16(4):250-9.
2. 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(4):442-9.
3. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):587-95.
4. Spears DA, Gollob MH. Genetics of inherited primary arrhythmia disorders. *Appl Clin Genet.* 2015;8:215-33.
5. Bjerregaard P. Proposed diagnostic criteria for short QT syndrome are badly founded. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):549-50; author reply 550-1.
6. Shimizu W. Atrial fibrillation and genetic abnormalities. *Nihon Rinsho.* 2013;71(1):161-6.
7. Kobza R, Roos M, Niggli B, Abächerli R, Lupi GA, Frey F, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm.* 2009;6(5):652-7.
8. Chinushi M, Sato A, Izumi D, Furushima H. Nifekalant enlarged the transmural activation-recovery interval difference as well as the peak-to-end interval on surface ECG in a patient with short-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(8):877-80.
9. Pérez Riera AR, Ferreira C, Dubner SJ, Schapachnik E, Soares JD, Francis J. Brief review of the recently described short QT syndrome and other cardiac channelopathies. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(3):371-7.
10. Pérez Riera AR, Paixão-Almeida A, Barbosa-Barros R, Yanowitz FG, Baranchuk A, Dubner S, et al. Congenital short QT syndrome: landmarks of the newest arrhythmogenic cardiac channelopathy. *Cardiol J.* 2013;20(5):464-71.
11. Anttonen O, Junttila J, Giustetto C, Gaita F, Linna E, Karsikas M, et al. T-Wave morphology in short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(3):262-7.
12. Gaita 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(8):965-70.
13. 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(8):1494-9.
14. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrete M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109(1):30-5.
15. Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:846171.
16. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004;109(20):2394-7.
17. Maltret A, Wiener-Vacher S, Denis C, Extramiana F, Morisseau-Durand MP, Fressart V, et al. Type 2 short QT syndrome and vestibular dysfunction: mirror of the Jervell and Lange-Nielsen syndrome? *Int J Cardiol.* 2014;171(2):291-3.
18. Priori SG, Pandit SV, Rivoita I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005;96(7):800-7.
19. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, et al. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res.* 2012;93(4):666-73.
20. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2010;7(5):647-52.
21. Farrugia A, Keyser C, Hollard C, Raul JS, Muller J, Ludes B. Targeted next generation sequencing application in cardiac channelopathies: Analysis of a cohort of autopsy-negative sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int.* 2015;254:5-11.
22. Robinson RL, Curran JL, Ellis FR, Halsall PJ, Hall WJ, Hopkins PM, et al. Multiple interacting gene products may influence susceptibility to malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet.* 2000;64(Pt 4):307-20.
23. Templin C, Ghadri JR, Rougier JS, Baumer A, Kaplan V, Albesa M, et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQT56). *Eur Heart J.* 2011;32(9):1077-88.
24. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2010;7(12):1872-82.
25. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119(1):19-31.
26. Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, Katz A, Glikson M, Justo D, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm.* 2004;1(5):587-91.
27. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The Short QT syndrome Proposed Diagnostic Criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):802-12.
28. Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J. T peak-tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents t peak-tend interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(4):344-51.
29. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567-74.
30. Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, Wu Y, Qi Y. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *J Biomed Res.* 2010;24(1):69-72.
31. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):966-72.
32. Schimpf R, Antzelevitch C, Haghi D, Giustetto C, Pizzuti A, Gaita F, et al. Electro-mechanical coupling in patients with the short QT syndrome: further insights into the mechano-electrical hypothesis of the U wave. *Heart Rhythm.* 2008;5(2):241-5.
33. Mizobuchi M, Enjoji Y, Yamamoto R, Ono T, Funatsu A, Kambayashi D, et al. Nifekalant and disopyramide in a patient with short QT syndrome: evaluation of pharmacological effects and electrophysiological properties. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(9):1229-32.
34. Bodi I, Franke G, Pantulu ND, Wu K, Perez-Feliz S, Bode C, et al. Differential effects of the β -adrenoceptor blockers carvedilol and metoprolol on SQT1- and SQT2-mutant channels. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(10):1163-71.
35. Bjerregaard P, Nallapaneni H, Gussak I. Short QT interval in clinical practice. *J Electrocardiol.* 2010;43(5):390-5.