

## Variabilidad de la frecuencia cardiaca y ritmo circadiano en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y síncope a repetición

RAFAEL S. ACUNZO\*, R. GRACIELA STAMBULI, ISABEL V. KONOPKAT, ESTELA FEIGELSON, MARCELO V. ELIZARI\*\*, NORMA PIZZARELLI

### RESUMEN

#### Objetivos

Explorar la función autorrítmica a través del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el ritmo circadiano de los componentes espectrales en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y síncope a repetición.

#### Material y método

La variabilidad de la frecuencia cardiaca se obtuvo de un Holter de 3 canales en 19 pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y en 20 controles; todos sin medicación. La población en estudio se dividió en tres grupos: 1) 9 pacientes con síncope de esfuerzo (A) (6 mujeres), edad promedio 27 años  $\pm$  15 años (9 a 67); 2) 10 pacientes con síncope en reposo (R) (6 hombres), edad promedio 30 años  $\pm$  23 años (7 a 42) y 3) 20 controles sanos (C) (11 mujeres), edad promedio 30 años  $\pm$  25 años (10-50). Se analizaron las bandas de baja frecuencia (LF), de alta frecuencia (HF) y el cociente LF/HF utilizando la transformación rápida de Fourier durante 5 min/hora. Los valores se expresan como media  $\pm$  1 desviación estándar; en  $\text{mseg}^2$  de los valores absolutos del poder espectral (PE), en logaritmos (ln) y en unidades normalizadas (un). El ritmo circadiano se obtuvo del promedio de 5 min/hora del componente espectral. Se utilizó el método de la varianza (ANOVA) y la prueba de la comparación múltiple de Tukey Kramer. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$  (\*  $p < 0,05$  v símbolos de significación estadística).

#### Resultados

	HF $\text{inseg}^2$	LF $\text{mseg}^2$	ln HF	ln LF	un HF	un LF	LF/HF
A	* 591 $\pm$ 386 v	* 1.075 $\pm$ 377 v	6,2 $\pm$ 0,6 v	6,9 $\pm$ 0,4 v	26 $\pm$ 7	72 $\pm$ 7	*2,8 $\pm$ 1 v
R	* 1.135 $\pm$ 473 <sub>0</sub>	* 1.602 $\pm$ 800 <sub>0</sub>	7,1 $\pm$ 0,5 <sub>0</sub>	7,3 $\pm$ 0,5 <sub>0</sub>	32 $\pm$ 12	66 $\pm$ 12	*2 $\pm$ 1
C	344 $\pm$ 706 0v	600 $\pm$ 259 0v	5,4 $\pm$ 1 4)v	6,1 $\pm$ 0,9 0v	31 $\pm$ 10	65 $\pm$ 10	2 $\pm$ 1 v

El ritmo circadiano mostró diferencias significativas en los pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado y síncope de reposo, con un aumento de ambas bandas durante las 24 horas con respecto a los controles, con un cociente LF/HF conservado; en los síndromes de intervalo QT prolongado y síncope adrenérgicos se observó una caída en el HF y un aumento simultáneo en las LF en las horas de la mañana y el atardecer, pero el cociente LF/HF evidenció dos picos de incrementos, uno matinal y el otro vespertino.

Este trabajo fue seleccionado para participar por el Premio XVII Congreso Interamericano de Cardiología y XXVI Congreso Argentino de Cardiología 1999

\* Miembro Titular SAC

t Para optar a Miembro Titular SAC

a FACC

Trabajo recibido para su publicación: 4/99. Aceptado: 7/99

Dirección para separatas: Dr. Rafael S. Acunzo. Servicio de Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

### Conclusiones

**La variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado** congénito muestra un incremento de ambas bandas espectrales. En los pacientes con síncope de esfuerzo se observó un aumento relativo de la actividad simpática, que coincide con el ritmo circadiano de la muerte súbita que se observa en la población general. **REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 203-210.**

*Palabras clave* Síndrome de QT prolongado congénito - Variabilidad de la frecuencia cardiaca - Ritmo circadiano - Síncope - Muerte súbita

### INTRODUCCION

Los síndromes de intervalo QT prolongado idiopáticos o congénitos (SQTP) son enfermedades hereditarias que pueden transmitirse de manera dominante o recesiva. (1) A pesar de su baja prevalencia, han despertado el interés de cardiólogos e investigadores debido a la particular predisposición que tienen los pacientes a padecer síncope y/o muerte súbita en edades tempranas de la vida. (1)

Los episodios sincopales son producidos por taquiarritmias ventriculares multiformes denominadas *torsades de pointes*, (2) que se originan en el contexto de un intervalo QT prolongado y por lo general ante situaciones que incrementan el tono adrenergico (estrés físico o mental, actividad física vigorosa o estímulos acústicos). (2-4) Por el contrario, en ocasiones pueden presentarse durante el reposo diurno o incluso durante el sueño. (3-5)

Existe total acuerdo sobre el papel del sistema nervioso autónomo como ente modulador en la génesis de las arritmias en general, así como en la patogenia de las arritmias ventriculares que acompañan a estos síndromes. (2, 6-8)

Hasta el momento se han descrito seis mutaciones cromosómicas involucradas en la génesis de esta afección, cinco de las cuales tienen identificados a los canales iónicos responsables. (9-12) Las alteraciones de los cromosomas 11, 7 y 21 (21,1 y 21,2) involucran a los canales de potasio (9-11) y las del cromosoma 3 modifican la inactivación de los canales de sodio. (12)

Las diferencias en las alteraciones iónicas hacen que el comportamiento de los pacientes afectados, con una u otra mutación, sea totalmente distinto. Los pacientes con compromiso de los canales de potasio presentan los episodios sincopales con incrementos del torso adrenergico (13) y los que tienen alteradas las corrientes sódicas los presentan durante el reposo diurno o mientras duermen. (14)

En el transcurso de los últimos años, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha demostrado que es un método incruento sumamente útil para la detección y la cuantificación de las disfunciones autonómicas que suelen acompañar a diferentes enfermedades cardiovasculares. (7, 8, 15)

El análisis de la variabilidad de la frecuencia car-

diaca (definida como fluctuaciones latido a latido de los intervalos RR sinusales normales) se ha aceptado como un método no invasivo para determinar la influencia autonómica sobre el corazón. (15,16) Aunque en realidad mide la influencia del sistema nervioso a nivel del nódulo sinusal, se considera que refleja el control autonómico global del aparato cardiovascular. (17) El análisis espectral ofrece una ventaja adicional y es la de que la actividad simpática y parasimpática se puede cuantificar por separado y a través del ritmo circadiano.

Este trabajo se diseñó para explorar la actividad autonómica a través del estudio espectral de la VFC y del ritmo circadiano (RC) en pacientes con SQTP con antecedentes de síncope de esfuerzo o de reposo y en controles sanos, todos libres de medicamentos y de factores que pudieran influir o modificar la VFC.

### MATERIAL Y METODOS

Entre los años 1993 y 1998 se estudiaron 21 pacientes con diagnóstico de SQTP y antecedentes de síncope recurrentes.

El diagnóstico de la afección se realizó sobre criterios electrocardiográficos, la historia clínica y la historia familiar. Para ello nos basamos en las recomendaciones de la Task Force de los años 1993 y 1996 considerando indicativo de la afección un puntaje  $\geq 4$ . (2)

Los pacientes se dividieron en dos grupos: A, integrado por 9 pacientes (6 mujeres), con una edad promedio de  $27 \pm 15$  años, que presentaban episodios sincopales durante el esfuerzo, y R, constituido por 10 sujetos (6 hombres), con una edad promedio de  $30 \pm 23$  años, en quienes los síncope se presentaban en reposo. Se excluyeron del estudio dos pacientes con episodios sincopales mixtos (durante el esfuerzo y el reposo).

*Confores:* el grupo control (C) estuvo integrado por 20 individuos, con una edad promedio de  $30 \pm 25$  años, 11 mujeres. Todos fueron seleccionados entre voluntarios sanos, que no tenían ninguna evidencia de enfermedad cardiovascular.

Tanto a los pacientes como a los controles se les realizaron registros electrocardiográficos dinámicos de 24 horas (Holter) de tres canales, en forma ambu-

Tabla 1  
Características clínicas de los pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y los controles

Grupo	N	Sexo	Edad
A	9	6F - 3M	27 ± 15
R	10	4F - 6M	30 ± 23
C	20	11F - 9M	30 ± 25

A: Adrenergico. R: Reposo. C: Controles. F: Femenino. M: Masculino.

latoria y sin medicación que pudiera influir o modificar la VFC.

En la Tabla 1 se resumen las principales características clínicas de todos los grupos.

#### Registros electrocardiográficos ambulatorios

Los registros ambulatorios de 3 canales se decodificaron y analizaron con un procesador marca "Burdick Altairpc Holler System" V6.00 B.

Luego de su procesamiento, los datos fueron monitoreados por dos médicos cardiólogos experimentados en la lectura de Holter.

#### Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Los datos de los registros electrocardiográficos continuos ambulatorios se transfirieron a un decodificador computarizado, con un módulo de lectura de la VFC "Burdick Heart Rate Variability". El procesamiento de los datos se realizó en forma automática. Después de la identificación de la configuración de todos los QRS, se realizó un cuidadoso control visual del histograma de la frecuencia cardíaca, prestando fundamental interés a los intervalos RR más cortos y los más largos que, cuando fue necesario, se corrigieron y reclasificaron manualmente.

De esta manera, las mediciones de la VFC se determinaron solo con las variaciones de los RR de los latidos sinusales normales.

El análisis de la densidad del poder espectral se efectuó sobre series de tiempo ( $\text{mseg}^2/\text{Hz}$ ), con un

mínimo de 5 min/hora, utilizando la ventana de Hanning, con un tamaño de 256 y una superposición del 50%.

El análisis espectral se realizó durante segmentos cortos (5 minutos) que se promediaron sobre las 24 horas.

Para el análisis de los datos de la VFC en el dominio de la frecuencia se utilizó la transformación rápida de Fourier, según las recomendaciones de la Task Force del año 1996. (18)

El poder espectral se cuantificó por medio de dos áreas de bandas de frecuencia; la de baja frecuencia (LF) de 0,04 a 0,15 Hz y la de alta frecuencia (HF), entre 0,15 y 0,4 Hz.

Se incluyeron únicamente los estudios con duraciones de registros similares ( $24 \pm 0,2$  horas) y con porcentajes de artefactos inferiores al 1%.

#### Ritmo circadiano

El ritmo circadiano de los componentes espectrales LF y HF ( $\text{mseg}^2/\text{Hz}$ ) y el cociente LF/HF se confeccionó con los datos obtenidos de los promedios de los "segmentos" de 5 minutos/hora durante las 24 horas.

#### Análisis estadístico

Se compararon los promedios diarios y el ritmo circadiano de las áreas espectrales de los componentes LF, HF y el cociente LF/HF de los tres grupos entre sí.

Los valores se expresan como media  $\pm 1$  desvío estándar. Los datos entre los tres grupos se compararon con el método de la varianza (ANOVA) y la prueba de comparación múltiple de Tukey Kramer.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

El resumen de los datos del análisis espectral de la VFC se muestra en la Tabla 2.

Se observaron incrementos estadísticamente significativos en  $\text{mseg}^2$  en los pacientes con SQTP en comparación con los controles y entre sí.

Tabla 2  
Resultados del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en el dominio de la frecuencia, expresado en  $\text{mseg}^2$ , en logaritmos y en unidades normalizadas en los pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito con síncope adrenergicos, de reposo y de los controles

	HF $\text{mseg}^2$	LF $\text{mseg}^2$	HF In	LF In	HF un	LF un	LF/HF
A	* 591 ± 386 v	* 1.075 ± 377 v	6,2 ± 0,6 v	6,9 ± 0,4 v	26 ± 7	72 ± 7	*2,8 ± 1 v
R	1.135 ± 473 o	* 1.602 ± 800 4)	7,1 ± 0,5 4)	7,3 ± 0,54)	32 ± 12	66 ± 12	*2 ± 1
C	344 ± 706 W	600 ± 259 W	5,4 ± 1 q v	6,1 ± 0,9 Qv	31 ± 10	65 ± 10	2 ± 1 v

A: Adrenergico. R: Reposo. C: Controles. HE Alta frecuencia. LF: Baja frecuencia. In: Logaritmos. un: Unidades normalizadas. Los símbolos \* v o indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Estas diferencias tambien se mantuvieron en la transformacion de los valores absolutos a logaritmos en los pacientes con sincope de reposo y de esfuerzo con respecto a los controles, pero no entre si. Cuando los valores de las bandas LF y HF se expresaron en unidades normalizadas no se observaron diferencias en ninguno de los tres grupos.

El cociente LF/HF mostro un incremento significativo de la actividad simpatica solo en el grupo A (adrenergico) en comparacion con los otros dos grupos.

Ritmo circadiano de variabilidad de la frecuencia cardfaca

Las bandas espectrales de LF y HF mostraron un ritmo circadiano en todos los grupos estudiados.

Tal como puede verse en la Figura 1A, en el gru-

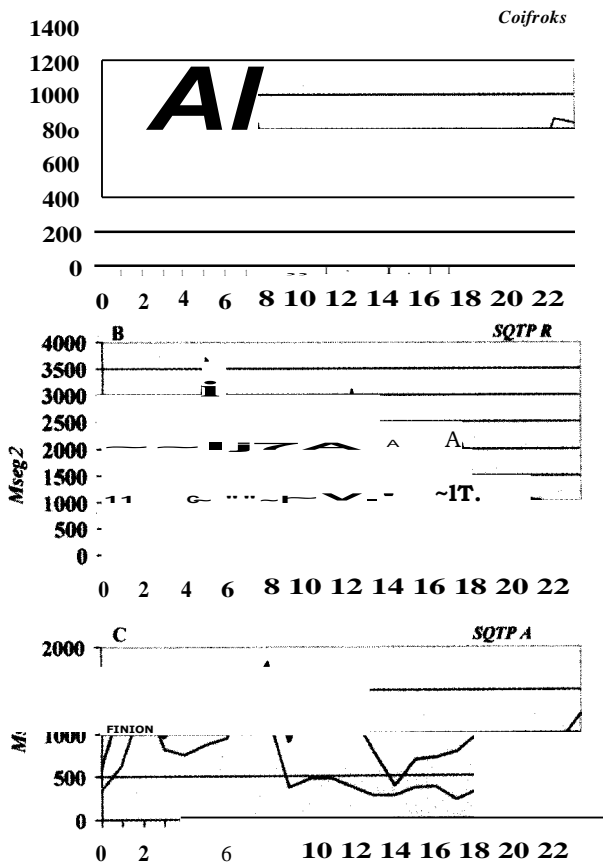


Fig. 1. A. Ritmo circadiano de los controles. Componentes espectrales de alta y baja frecuencia, en  $mseg^2$  durante las 24 horas (para mas detalles vease el texto). B. Ritmo circadiano de los pacientes con sindrome de intervalo QT prolongado congenito con sincope de reposo. Componentes espectrales iguales a los de A. C. Ritmo circadiano de los pacientes con sindrome de intervalo QT prolongado congenito con sincope adrenergicos. Componentes espectrales iguales a los de A.

po control existio un paralelismo en el comportamiento de los componentes LF y HF sobre el perodo de las 24 horas, con un incremento de ambas bandas durante las horas de la noche; el cociente LF/HF horario (Figura 2) mostro un aumento diurno, especialmente durante la manana y las ultimas horas de la tarde.

En el grupo de pacientes con sincope de reposo (R), el ritmo circadiano tambien mostro un paralelismo entre las dos bandas durante la mayor parte de las 24 horas, pero al contrario de lo observado en el grupo control (Figura 1B), ambas bandas mostraron una disminucion marcada de sus areas a partir del atardecer, fenomeno que se mantuvo hasta las 4 AM (patron invertido), con un aumento marcado del componente LF (simpatico) desde las 5 AM hasta las 7 AM. Sin embargo, la relacion horaria LF/HF (Figura 2) mostro valores similares a los de los controles, pero durante varias horas de la noche y del dia se observaron disminuciones estadisticamente significativas de ese cociente con respecto al grupo con sincope vinculados al aumento del tono adrenergico.

En los pacientes con sincope adrenergicos (Figura 1C) se observo falta de paralelismo en las areas LF y HF durante gran parte del dia. Ademas, mostraron aumentos de las dos bandas durante las horas de la noche, con una caida diurna y vespertina de la banda HF, de manera similar al grupo control, pero la banda LF, al contrario del grupo control, evidencio incrementos importantes durante las horas de la manana y de la tarde. Esto se vio reflejado en el indice LF/HF, que tambien mostro aumentos (predominio simpatico) entre las 9 y las 12 horas y de las 17 a la 19 horas con respecto a los otros dos grupos (R y C).

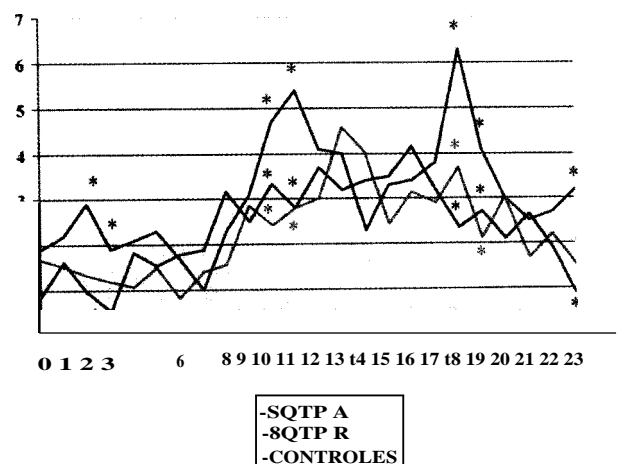


Fig. 2. Ritmo circadiano del cociente de ambas bandas espectrales (LF/HF) en los pacientes con sindrome de intervalo QT prolongado congenito con sincope adrenergicos, de reposo y de los controles.

## DISCUSION

Los componentes de baja frecuencia (LF) del analisis espectral reflejan, en cierta medida, la actividad simpatica, aunque con algunas influencias del sistema parasimpatico. (18) En cambio, los componentes de alta frecuencia (HF) reflejan exclusivamente la actividad parasimpatica. (18) El cociente LF/HF se ha utilizado para determinar el balance simpatico vagal del corazon. (18)

En nuestros pacientes con SQTP, el analisis de la VFC mostro incrementos de los componentes de ambas bandas espectrales de manera independiente del origen del episodio sincopal (adrenergico o de reposo). Pero el cociente LF/HF evidencio un aumento (mayor actividad simpatica) solo en los pacientes con sincopes adrenergicos.

Alteraciones en el balance del sistema nervioso autonomo, con desequilibrios entre el simpatico y el parasimpatico, pueden producir arritmias ventriculares severas en animales de laboratorio. (19) Estas alteraciones tambien podrian desempenar un papel primordial en la produccion de los episodios de taquicardia y/o fibrilacion ventricular que ocurren en pacientes con enfermedad coronaria y sin ella. (20) En estos casos existe un incremento de la actividad simpatica o una caida del tono vagal, la cual se puede evaluar a traves del estudio de la VFC. (21)

Los datos publicados sobre el analisis de la VFC en pacientes con SQTP son escasos y conflictivos. (22, 23) Mientras que Eggeling y colaboradores (22) mostraron, al igual que nosotros, que los componentes de baja y alta frecuencia de la VFC estan significativamente aumentados en pacientes con SQTP, Morita y colaboradores (23) observaron que el cociente LF/HF (indice de actividad nerviosa simpatico/vagal) era mas bajo en todos los pacientes con SQTP; esta densidad simpatica menor fue mas acentuada en los que tenian antecedentes de arritmias ventriculares del tipo *torsades de pointes*. Es dificil encontrar una explicacion a resultados tan discordantes, pero en ambos trabajos no se tienen en cuenta las características clinicas de los pacientes y las circunstancias en las que aparecen los episodios arritmicos y/o sincopales.

### Ritmo circadiano de los componentes espectrales

Los estudios en voluntarios sin ninguna evidencia de enfermedad cardiaca organica han mostrado que el analisis espectral (estudio dinamico) de la VFC tiene un ritmo circadiano, en donde los componentes LF y HF exhiben un paralelismo en sus variaciones y los valores mas bajos se observan en las horas de la manana despues de levantarse. (17) En nuestros resultados, en controles sanos, se observa un ritmo circadiano similar al descrito en la literatura. Sin embargo, en la informacion disponible hasta el

presente no existen referencias sobre el ritmo circadiano de los componentes espectrales en pacientes con SQTP.

En los pacientes con sincopes de reposo, el ritmo circadiano evidencio, a diferencia de los controles, que ambas bandas aumentaban durante las horas del dia y caian durante la noche (patron invertido). A partir de las 5 AM se produce un aumento marcado en la banda LF sin grandes cambios en la banda HF. Estas alteraciones expresan un marcado desbalance simpato-vagal y explican la mortalidad que ocurre en estos pacientes mientras duermen. La relacion LF/HF fue similar a la de los controles y no mostro las diferencias que reflejaron los hallazgos del ritmo circadiano de ambas bandas, tal vez porque el numero de pacientes fuera insuficiente o quizas porque la densidad espectral muestra amplias fluctuaciones que podrian amortiguar la relacion que se obtiene en el cociente simpato-vagal.

Los pacientes con sincopes de esfuerzo, en cambio, mostraron falta de paralelismo entre los componentes espectrales y el cociente LF/HF evidencio dos picos de incrementos; uno durante las horas de la manana y otro durante la tarde. Estos incrementos de la actividad simpatica toman las mismas bandas horarias en donde existe un incremento de la prevalencia de la muerte subita en la poblacion general. (24)

Es ampliamente conocido que la incidencia de muerte subita e infarto agudo de miocardio tiene un patron circadiano con un pico entre las 6 AM y las 12 AM y otro entre las 6 PM y las 8 PM. (25) Este ritmo circadiano de la muerte subita se observa tanto en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria conocida o no. (24, 26)

El incremento en la tasa de prevalencia de la MS se ha atribuido a diferentes factores, pero es indudable que el tono autonomo desempeña un papel primordial. (15, 19, 20, 27, 28)

El ritmo circadiano de los sobrevivientes de un paro cardiaco tambien muestra una caida de los componentes de alta frecuencia (HF) durante las horas de la manana. (29)

A diferencia de los controles, en todos los pacientes con SQTP los ritmos circadianos evidenciaron curvas muy irregulares. Estas amplias variaciones en los valores de las areas espectrales podrian reflejar profundas alteraciones en las respuestas autonomas que modulan al corazon. De esta manera, el agregado de pequenos cambios sobre el balance simpato-vagal ya alterado podria facilitar la aparicion de las arritmias ventriculares malignas que suelen acompañar a los pacientes con estos sindromes.

Las diferencias en el comportamiento de la modulacion autonoma entre los pacientes con SQTP

entre sly con los controles no se pueden adjudicar a la conformacion de los distintos grupos en estudio, ya que tuvieron edades y distribucion de sexo similares. Por otro lado, tampoco existio una influencia de la actividad ffsica sobre las variables estudiadas, pues todos los registros electrocardiograficos se efectuaron en forma ambulatoria, en donde pacientes y controles desarrollaron su vida cotidiana habitual y a todos les fue prohibida la realizacion de una actividad ffsica vigorosa.

### Las mediciones de la VFC

Los valores de LF y HF de los componentes espectrales habitualmente se expresan en valores absolutos ( $\text{mseg}^2$ ). Los componentes espectrales tambien se pueden determinar en unidades normalizadas que representan el poder relativo de cada componente en proporcion al poder total menos el componente espectral de muy baja frecuencia (VLF). La representacion de LF y HF en unidades normalizadas enfatiza el control y la conducta del balance de las dos areas del sistema nervioso autonomo. (18) Mas aun, la normalizacion tiende a minimizar el efecto de los cambios del poder total de los componentes LF y HF y de hecho en nuestros pacientes no se observaron diferencias significativas, como las obtenidas en valores absolutos y logarftmicos. Las unidades normalizadas siempre deben estar apoyadas con los valores absolutos de LF y HF en orden de describir completamente la distribucion de los componentes del poder espectral. (18)

### Limitaciones del estudio

La informacion sobre los episodios sincopales, ya sea de esfuerzo o de reposo, se obtuvo del interrogatorio clfnico y no se hizo por el estudio genetico de los pacientes, razon por la cual no se puede precisar con certeza la variante cromosomica afectada. En consecuencia, no se puede descartar por completo una pequena superposicion en los dos grupos. Por otro lado, la realizacion de promedios de los datos de la variabilidad de la frecuencia cardfaca pueden oscurecer en parte la informacion detallada acerca de la modulacion autonmica de los intervalos RR. Cabe senalar que los componentes de la VFC que se obtienen de esta manera proporcionan una medida del grado de modulacion autonmica mas que el nivel del torso autonmico y los promedios de modulacion no representan necesariamente el promedio del nivel del tono autonmico. Tambien se debe recordar que el analisis espectral se realizo con segmentos cortos (5 min/hora) y no sobre el total de las 24 horas. Sin embargo, estudios que compararon ambas tecnicas no mostraron diferencias importantes en la informacion autonmica obtenida con uno u otro procedimiento. (18, 30)

### Implicaciones clfnicas

En los pacientes con SQTP, los estudios electrofisiologicos realizados en forma convencional o en forma concurrente con la administracion de isoproterenol no han dado resultados satisfactorios. Esto se debe a que existe una compleja interrelacion del sistema nervioso autonomo con la aparicion de los episodios arrftmicos, que ocurren durante la vida cotidiana; es indudable que esta interrelacion no se puede lograr durante la realizacion de los procedimientos invasivos. En estas circunstancias, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardfaca es mas adecuado y simple pues nos permite evaluar las influencias del sistema nervioso y explorar la modulacion autonmica sobre el corazon.

### CONCLUSIONES

Nuestros datos muestran que existe un desbalance autonmico en los pacientes con syndrome de intervalo QT prolongado congenito, con un predominio simpatico matinal y vespertino en los adrenergicos y marcadas variaciones del poder espectral con un predominio de la banda simpatica durante las horas de la noche en los pacientes con sfncofes de reposo.

Estos hallazgos podrfan explicar la diferencia horaria en el desarrollo de los episodios sincopales y/o en la muerte subita que ocurre en los pacientes con esta patologfa.

### SUMMARY

#### HEART RATE VARIABILITY AND CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH CONGENITAL LONG QT SYNDROME AND SYNCOPAL ATTACKS

##### Objectives

The aim of this study was to **assess the autonomic drive** of the heart by measuring the spectral components (SC) of the heart rate variability (HRV) and the circadian rhythm (CR) in patients (p) with congenital long QT syndrome (LQTS) and syncopal attacks.

##### Methods

The study population was divided into three groups: 1) Adrenergic (A), 9 p, 3 **men**, mean age  $27 \pm 15$  years old (y.o.) (range 9 to 67 y.o.), with syncopal episodes during physical stress; 2) Pause dependent (R) 10 p, 6 men, mean age  $30 \pm 23$  y.o. (range 7 to 42 y.o.), with syncopal events during sleep or at rest and 3) the control group (C) 20 healthy subjects, 9 men, mean age  $30 \pm 25$  (range 10 to 50). All p and controls underwent 3 channel, 24-hour Holter monitoring in drug free state. Spectral analysis was per-

formed with the fast Fourier transform algorithm during 5 minute periods/hour. We analyzed the low frequency (LF) and high frequency (HF) SC and the LF/HF ratio. CR was assessed from the mean 5 minute periods/hour of the SC. The spectral measures were expressed as mean ± 1 SD in msec, logarithmic (ln) and normalized units (nu). Data between the groups were compared using the analysis of variance (ANOVA) and the Tukey Kramer test. Statistical significance was defined as p < 0.05. (Symbols indicate statistical significance \* ~ v)

**Results**

	HF <sub>r</sub> sec <sup>3</sup>	LF <sub>m</sub> sec <sup>3</sup>	HF <sub>br</sub>	LF <sub>ln</sub>	HF <sub>r</sub> w	LF <sub>r</sub> w	LF/HF
A	• 591±386 •	1,075±377 •	6,2±0,6 v	6,9±0,4 •	26±7	72±7	2,8±1
R	• 1.135±4730	-1.602±8000	7,1±0,30	7,3±0,50	32±12	66±12	2±1
C	344±706 0r	600±259 0•	5,4±1 0•	6,1±0,9 0r	31±10	65±10	2±1

LF and HF SC were significantly higher in group R as compared with the controls; the LF/HF ratio remained unchanged. HRV in group A showed a decrease in the HF SC with a simultaneous increase in the LF SC during the morning and afternoon hours. There was a biphasic increase in the LF/HF ratio in the morning and in the afternoon.

**Conclusions**

Both SC and HRV are increased in p with LQTS and syncopal attacks. In group A patients, a relative significant increase in the adrenergic tone was observed, in coincidence with the CR of sudden death in the general population.

*Key words* Congenital long QT syndrome - Heart rate variability - Circadian rhythm - Syncopal attacks - Sudden death

**BIBLIOGRAFIA**

- Schwartz PJ, Taza A, Locatti AJ. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991; 83: 1171-1184.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M y col. Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
- Acunzo RS. Las taquicardias ventriculares multiformes en pacientes con intervalo QT prolongado. *En: Elizari MV, Chiale PA. Arritmias cardiacas. Bases moleculares, diagnostico y tratamiento. Propulsora Literaria* 1998; cap 20, pp 395-413.
- Wilde AAM, Jongbloed RJE, Doevendans PA y col. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQTI related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 327-332.
- Acunzo RS, Sanchez R, Halpern MS y col. Sindrome de QT largo y sfncope de reposo. Efecto de los bloqueantes de los canales de sodio. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl III): 112 (abstract).
- Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1053-1060.
- Pozzatti A, Pancaldi LG, Di Pasquale G y col. Transient

- sympathovagal imbalance triggers "ischemic" sudden death in-patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 847-852.
- Schwartz PJ, Vanoli E, Stromba-Badiale M y col. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-979.
- Locati EH, Zareba W, Moss AJ y col. Age- and sex related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome. Findings from the International LQTS registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244.
- Wang Q, Curran ME, Splawski I y col. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQTI mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
- Schulze-Barhr E, Wang Q y col. KCNEI mutations cause Jervell and large Nielsen syndrome. *Nat Genet* 1997; 17:267-268.
- Wang Q, Shen J, Splawski J y col. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:1-20.
- Vincent GM, Timothy KW, Leppert M y col. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 846-852.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Puiri SG y col. Gene-specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome. *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): 212.
- Camm AJ, Fei L. Clinical significance of heart rate variability. *En: Mos AJ, Stern S (eds). Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. WB Saunders* 1996; cap 13, pp 226-248.
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M y col. Clinical exploration of the autonomic nervous system by means of electrocardiography. *Ann NY Acad Sci* 1992; 8: 243-246.
- Fallen EL, Kamath MV. Circadian rhythms of heart rate variability. *En: Malik M, Camm AJ (eds). Heart rate variability. Ed Future Publishing Company Inc, NY, USA* 1995; cap 23, pp 293-310.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmia. *Clin Auton Res* 1992; 2: 133-135.
- Bayes de Luna A, Viliolas Prat XV, Soldevila JG y col. Muerte subita. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 453-462.
- Coumel P, Leenhardt A. Mental activity, adrenergic modulation, and cardiac arrhythmias in patients with heart disease. *Circulation* 1991; 83 (Suppl II): 58-70.
- Eggeling T, Osterhues H, Holier M y col. Influence of beta-blocker therapy o heart rate variability in patients with long QT syndrome. *Circulation* 1993; 88: 1-116 (abstract).
- Morita H, Yamanari H, Ohe T y col. Evaluation of autonomic nervous activity in patients with congenital long QT syndrome by analysis of RR variability. *Jpn Circ j* 1996; 60: 742-748.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN y col. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-138.
- Mehta D, Curwin J, Gomes A y col. Sudden death in coronary artery disease. Acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997; 96: 3215-3223.
- Coumel P, Maison-Blanche P, Catulli. Heart rate and heart rate variability. *En: Malik M, Camm AJ (eds). Heart rate variability. Ed Future Publishing Company Inc, NY, USA* 1995; cap 16, pp 207-222.
- Acunzo RS, Halpern MS, Konopka IV y col. Muerte subita ambulatoria. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 551-561.
- Huukuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ y col. Abnormalities in beat to beat dynamics of heart rate before the spon-

- taneous onset of life threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1836-1844.
29. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T y col. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-615.
30. Fei L, Statters DJ, Anderson MH y col. Relationship between short- and long-term measurement of heart rate variability in patients at risk of sudden cardiac death. *PACE* 1994; 17: 2194-2200.