

Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el síndrome de QT largo congénito

JORGE E. SUAREZ

El síndrome de QT largo congénito (SQTLC) es una enfermedad infrecuente en la que los individuos afectados presentan una repolarización ventricular anormal expresada en un intervalo QT largo y anomalías de la onda T, con tendencia a presentar síncope y una alta incidencia de arritmias ventriculares malignas, principalmente *torsades de pointes*. La forma más frecuente de esta entidad presenta herencia autosómica dominante y se conoce con el nombre de síndrome de Romano-Ward. Una forma autosómica recesiva, más rara y maligna, denominada síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, se asocia con sordera. En ambas entidades la presentación clínica puede ser síncope, muerte súbita y, en algunos pacientes, convulsiones. El SQTLC puede estar involucrado en algunos casos de muerte súbita del infante. Los portadores del síndrome de Jervell-Lange-Nielsen usualmente tienen un intervalo QT más largo que los portadores del síndrome de Romano-Ward y tienen un curso de mayor malignidad, con más episodios de síncope y muerte.

Los notables avances en biología molecular han permitido la identificación de varios genes responsables de la expresión fenotípica de este síndrome. Hasta ahora se han identificado los siguientes genes: 1) KvLQT1 en el cromosoma 11p15.5 para el síndrome LQT1, 2) HERG en el cromosoma 7q35-36 para el LQT2, 3) SCN5A en el cromosoma 3p21-24 para el síndrome LQT3, 4) gen no identificado en el cromosoma 4q25-27 para el síndrome LQT4, 5) MiRP1 o KCNE2 en el cromosoma 21q21.1 para el síndrome LQT5. Algunas formas del síndrome de Jervell-Lange-Nielsen estarían causadas por una mutación homocigota del KvLQT1 con expresión en el oído interno en canales de potasio KvLQT1 no funcionantes que llevarían a la sordera.

El síncope es una de las manifestaciones clínicas del SQTLC y se corresponde con la presencia de arritmias ventriculares malignas del tipo *torsades de pointes*. Se han observado diferencias en los eventos gatilladores del síncope en pacientes con SQTLC según el tipo de gen afectado. Las mutaciones de genes que codifican proteínas de los canales de potasio, KvLQT1 y HERG como las formas más fre-

cuentes, se asocian con eventos "adrenérgicos", como ejercicio físico o estímulos acústicos intensos. (1, 2) La mutación HERG, que da lugar a la forma LQT, conlleva un riesgo mayor de desarrollo de síncope en situaciones de estrés intenso (3) y diferenciable del LQT1 porque presenta eventos clínicos disparados por estímulos acústicos. (4) Los genes mutantes ligados al cromosoma 3 (LQT3) afectan la función de los canales de sodio (I_{Na}) determinando corrientes de Na persistentemente tardías, no fisiológicas, por un defecto en la inactivación. Estas corrientes serían particularmente sensibles a drogas bloqueantes de los canales de sodio como la mexiletina y la lidocaína. (3) En esta forma de SQTLC existe una tendencia mayor a la presentación de eventos arrítmicos en situaciones de frecuencias más lentas, como durante el reposo o el sueño. Por otro lado, el intervalo QT puede acortarse con el ejercicio, con el marcapaseo cardíaco o con mexiletina. (5)

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una medida de la variación cíclica de los intervalos R-R que refleja función autonómica. (6) Diversas condiciones fisiológicas y patológicas modifican la VFC. (7-12) Puede estar disminuida en la enfermedad coronaria severa, (13) insuficiencia cardíaca congestiva, (14-16) edad avanzada (17) y neuropatía diabética. (29) Pomeranz y colaboradores (7) reprodujeron en seres humanos las observaciones de Akselrod y colaboradores (19) demostrando que los componentes de alta frecuencia de la VFC en condiciones fisiológicas (componentes espectrales en la banda de 0,15 a 0,5 Hz) son modulados principalmente por el sistema nervioso parasimpático, mientras que los componentes de baja frecuencia (0,05 a 0,15 Hz) están bajo la influencia del simpático y el parasimpático. En individuos sanos, los componentes de baja frecuencia son incrementados por maniobras de inclinación, estrés mental y ejercicio físico moderado. Los componentes de alta frecuencia aumentan con la respiración controlada, la estimulación fría de la cara y las maniobras rotacionales. (20) No puede atribuirse un componente a un influjo neural específico sino que ambos interactúan para modular funciones específicas y determinar sus pro-

piedades rítmicas. Una VFC preservada, con componentes de alta y baja frecuencia preservados indican que la actividad simpática y parasimpática se encuentra modulada y en niveles fisiológicos en los que pueden responder a los mecanismos regulatorios. Una VFC reducida con componentes disminuidos indicaría que las fluctuaciones periódicas fisiológicas del sistema nervioso autónomo están disminuidas o ausentes.

El uso de la VFC en cardiología clínica tiene un valor poco discutido. El estudio ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) (21) demostró que el análisis de los reflejos vagales luego de un infarto de miocardio por medio del análisis de la VFC y de la sensibilidad barorrefleja tiene significación pronóstica independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y de las arritmias ventriculares.

La VFC se ha investigado en distintas condiciones fisiológicas y patológicas cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, (22-24) trasplante cardíaco (25, 26) e hipertensión arterial (27) y demuestra utilidad clínica invalorable en entidades no cardiológicas: neurología, (28) diabetología, (29) obstetricia, (30) medicina ocupacional, (31) nefrología. (32) La VFC está marcadamente disminuida en pacientes inducibles sobrevivientes de muerte súbita cardíaca (MSC) o portadores de arritmia ventricular asintomática también inducibles. (16)

Se ha puesto mucho énfasis en el uso de la VFC en la estratificación del riesgo posinfarto agudo de miocardio (pos-IAM). La VFC está disminuida poco después de iniciado el período pos-IAM y comienza a recuperarse en pocas semanas; está recuperada pero no totalmente a los 6 a 12 meses pos-IAM. (33, 34) Una información pronóstica importante se puede obtener mediante la VFC a los 2-3 días pos-IAM y prealta hospitalaria (1 a 3 semanas pos-IAM). (35) La VFC medida al año del infarto también puede predecir mortalidad. (36) Datos a partir de los modelos en animales sugieren que la velocidad de recuperación de la VFC pos-IAM se correlaciona con subsecuente riesgo. (37) En 808 pacientes posinfarto, Kleiger y colaboradores demostraron un riesgo relativo 5,3 veces mayor en el grupo con VFC < 50 mseg en comparación con el grupo con VFC > 100 mseg. (18)

Hay pocas comunicaciones referentes a la VFC en pacientes con síndromes de QT largo congénito. En la presente edición, R. S. Acunzo y colaboradores publican los resultados de la VFC y el ritmo circadiano de sus componentes en pacientes portadores de SQTLC con síncope de reposo y esfuerzo comparados con un grupo control normal. El propósito del trabajo es demostrar que existen diferencias en el comportamiento circadiano de los componentes de

alta y baja frecuencia de la VFC y en los parámetros de variabilidad según el tipo de síncope. Parece interesante subdividir, para este análisis, el grupo de pacientes con SQTLC según las características clínicas del síncope y establecer su relación con los datos aportados por un método relativamente sencillo como la VFC. La forma más frecuente de SQTLC es la denominada LQT1, con afectación de los canales de potasio y con gatilladores "adrenérgicos" —o acústicos— de los episodios sincopales. La forma LQT3, con compromiso de los canales de sodio, es rara y en presencia de bradicardia, como durante el reposo, podrían desencadenarse arritmias graves causantes de síncope. Llamativamente, en el síndrome de Brugada, donde el gen SCN5A es uno de los afectados, ocurre muerte súbita durante el sueño.

Los hallazgos en la población de pacientes de Acunzo y colaboradores parecen apuntar hacia diferencias entre subgrupos de SQTLC discernibles por el método investigado. Sin embargo, los resultados de Morita (33) en una población más pequeña mostraron un cociente LF/HF más bajo en el SQTLC respecto de los controles y con un componente de HF más alto, lo que se contrapone con los resultados de Acunzo y colaboradores. Las limitaciones del estudio fueron claramente explicadas por los autores en su trabajo.

Existen todavía algunos desacuerdos respecto del valor de los componentes de baja frecuencia (LF). Algunos estudios sugieren que, cuando se expresan en unidades normalizadas, son un marcador cuantitativo de modulación simpática, mientras que otros autores consideran a la LF una expresión de actividad simpática y vagal. De allí que la correlación LF/HF se considera una expresión de balance simpático-vagal o de modulación simpática. En sujetos normales, los componentes LF y HF, expresados en unidades normalizadas, presentan un patrón circadiano y fluctuaciones recíprocas. (38, 39) Estos patrones se tornan no detectables cuando se usa un único espectro del período completo de 24 horas o cuando se promedian espectros de segmentos cortos consecutivos. (40) En registros prolongados, los componentes LF y HF representan aproximadamente el 5% del poder espectral total. Los componentes de ultrabaja frecuencia (ULF) y muy baja frecuencia (VLF) representan el restante 95% del espectro pero su correlación fisiológica no se conoce. En el síndrome de QT largo congénito aún se conoce poco la relación entre el sistema nervioso autónomo y la expresión genotípica y fenotípica de la enfermedad. Los componentes de la VFC aportan una medida del grado de modulación autonómica más que una medida del nivel de tono autonómico y los promedios de esa modulación no representan un promedio del nivel de tono autonómico. (41) Todas estas conside-

raciones hacen que la VFC en el SQTLC no tenga una aplicabilidad clínica precisa. Algunos hallazgos nuevos en el campo de la genética, como la posible intervención de genes específicos en la expresión de la VFC, (42) muestran que aspectos no conocidos, y probablemente mediados genéticamente, puedan intervenir en el papel del sistema nervioso autónomo en el síndrome de QT largo congénito.

BIBLIOGRAFIA

1. Viskin S, Alla SR y col. Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1262-1268.
2. Moss AJ, Robinson JL y col. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84: 876-879.
3. Priori SG, Napolitano C, Paganini V y col. Molecular biology of the long QT syndrome: Impact on management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2052-2057.
4. Wilde AA, Jongbloed RJ y col. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 327-332.
5. Schwartz PJ, Priori SG y col. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential response to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-3386.
6. Akselrod S, Gordon D y col. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
7. Pomeranz B, Macaulay RJB y col. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
8. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253: H874-H877.
9. Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 210-213.
10. Ajiki K, Murakawa Y y col. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardio-myopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1316-1320.
11. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA y col. Heart rate variability. *Am Intern Med* 1993; 118: 436-447.
12. Mandawat MK, Wallbridge DR y col. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73: 139-144.
13. Saul JP, Arai Y y col. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-1299.
14. Lombardi F, Sandrone G y col. Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-1245.
15. Bigger JT Jr, Kleiger RE y col. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-215.
16. Singer DH, Martin GJ y col. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1988; 21 (Suppl): S46-55.
17. Simpson DM, Wicks R y col. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol* 1988; 43: M21-24.
18. Kleiger RE y col. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
19. Akselrod S, Gordon D y col. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
20. Brovelli M, Baselli G y col. Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological models of heart rate control. *Comput Cardiol* 1983; 205-208.
21. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
22. Coumel P, Hermida JS y col. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J* 1991; 12: 412-422.
23. Nolan J, Flapan AD y col. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67: 482-485.
24. Stein KM, Borer JS y col. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 88: 127-135.
25. Sands KE, Appel ML y col. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82.
26. Smith ML, Ellembogen KA y col. Subnormal parasympathetic activity after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1243-1246.
27. Pagani M, Lombardi F y col. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1984; Suppl 2: S383-385.
28. Siemens P, Hilger HH y col. Heart rate variability and the reaction of the heart rate to atropine in brain dead patients. *Neurosurg Rev* 1989; 12: 282-284.
29. Yamazaki Y, Ueda N y col. Assessment of early stage autonomic nerve dysfunction in diabetic subjects. Application of power spectral analysis of heart rate variability. *Diabetes Res* 1991; 17: 73-80.
30. Krebs HB, Petres RE, Dum LJ y col. Intrapartum fetal heart rate monitoring. VI. Prognostic significance of accelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 297-305.
31. Egelund N. Spectral analysis of heart rate variability as an indicator of driver fatigue. *Ergonomics* 1982; 25: 663-672.
32. Hayano J, Takahashi H y col. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1480-1488.
33. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL y col and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-215.
34. Lombardi F, Sandrone G, Pempruner S y col. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-1245.
35. Casolo GC, Stroder P, Signorini C y col. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-2079.
36. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitsky LM y col. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
37. Adamson PB, Huang MH y col. Unexpected interaction between betaadrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction: A longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. *Circulation* 1994; 90: 976-982.
38. Malliani A, Pagani M, Lombardi F y col. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-1492.
39. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W y col. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
40. 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. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
41. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-822.
42. Sinnreich R, Friedlander Y, Luria MH y col. Inheritance of heart rate variability: The kibbutzim family study. *Hum Genet* 1999; 105: 654-661.