

Grado de Medicina. Curso académico 2021-2022

*Síndrome del QT largo: muerte súbita y
otras manifestaciones clínicas*

*Long QT syndrome: sudden death and
other clinical manifestations*

Alba García Pérez
Arantxa Gómez Cosme
María Cristina González García

Tutores:

Dr. Pablo Avanzas Fernández
Dra. Rebeca Lorca Gutiérrez

Lugar y fecha de presentación:
Oviedo, 8 junio 2022



Universidad de Oviedo

Nos gustaría transmitir nuestro agradecimiento a todos aquellos que de una forma u otra nos han apoyado y acompañado durante esta etapa tan bonita y a la par sacrificada de nuestras vidas. Gracias a nuestra tutora, Rebeca Lorca, por su fuente inagotable de conocimiento, energía, entusiasmo y positividad en la elaboración de nuestro trabajo fin de grado.

“Agradecer a toda mi familia y amigos por brindarme de manera incondicional todo el apoyo, amor y paciencia necesario para completar un precioso viaje de seis años.

Gracias de corazón a mi grupo de amigos de la universidad, sin vosotros nada de esto hubiera sido lo mismo. Especial mención a mi abuela, por inculcarme que todo esfuerzo para conseguir un sueño merece la pena”

Alba García Pérez

“Gracias a todas las estrellas que me cuidan desde el cielo, por vuestro inestimable aliento. A mi compañero de viaje terrenal, por ser el motor que me empuja todos y cada uno de los días, desde el inicio y hasta el final. A mis padres por respetar y apoyar esta locura de viaje que toca a su fin. Y cómo no, a la familia que se escoge, la familia que he formado durante estos seis años”

Arantxa Gómez Cosme

“Gracias a mi familia, mi apoyo incondicional. Gracias papá por enseñarme a no rendirme y por luchar por mí contra viento y marea, gracias mamá por no soltarme nunca la mano y guiarme en cada uno de mis pasos. Gracias a todas esas personas que aportaron su granito de arena para hacer de estos seis años un viaje un inolvidable”

María Cristina González García



TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	6
2. DESARROLLO DE LA REVISIÓN	7
2.1. Fisiología cardiaca y diagnóstico electrocardiográfico del QT largo.....	7
2.1.1 Causas yatrogénicas de prolongación QT	9
2.2. Genética del Síndrome QT largo y clínica asociada	9
2.2.1 Incidencia de eventos cardiacos y manifestaciones clínicas según la mutación	12
2.3. Diagnóstico de SQTl	13
2.3.1 Muerte súbita. Importancia de la autopsia molecular	15
2.4. Estratificación del riesgo y prevención de muerte súbita.....	16
2.4.1 Medidas terapéuticas y preventivas para evitar eventos clínicos	19
2.4.2 Importancia de la adherencia terapéutica.....	21
2.4.3 Manifestaciones clínicas durante el deporte.....	21
2.4.4 Manifestaciones clínicas durante el embarazo.....	22
2.4.5 Seguimiento clínico.....	23
2.4.6 Manejo clínico del SQTl en el servicio de urgencias	24
3. COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	25
4. BIBLIOGRAFÍA	26
5. ANEXOS.....	32
5.1 Estudio Familiar. Árbol genealógico.	32
5.2 Autopsia Molecular.....	33
5.3 Tabla de decisiones visuales.....	35



TABLA DE ABREVIATURAS

Ca	Calcio
DAI	Desfibrilador automático implantable
ECG	Electrocardiograma
K	Potasio
KCNQ1	Canal dependiente de voltaje de potasio, familia Q, miembro 1
KCNH2	Canal dependiente de voltaje de potasio, familia H, miembro 2
IML	Instituto médico legal
ms	Milisegundos
MS	Muerte súbita
Na	Sodio
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
QTc	Intervalo QT corregido
SCN5A	Canal dependiente de voltaje de sodio, familia A, miembro 5
SQTL	Síndrome del QT largo
SUDS	<i>Sudden unexpected deaths</i> (muerte súbita inexplicable)
TdP	<i>Torsades des pointes</i>



RESUMEN

El síndrome QT largo (SQTL) es una patología secundaria a una alteración de la actividad eléctrica del corazón, una canalopatía, caracterizada por un alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un síncope a la parada cardiorrespiratoria o muerte súbita (MS).

Una prolongación del QT puede ser secundaria a numerosas causas, principalmente alteraciones iónicas, metabólicas o por el consumo de fármacos. Sin embargo, el SQTL es una enfermedad de origen genético, siguiendo patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, en la que existe una prolongación patológica del QT sin causas exógenas. Las mutaciones o variantes patogénicas en los genes *KCNQ1* (SQTL tipo 1), *KCNH2* (SQTL tipo 2) y *SCN5A* (SQTL tipo 3) concentran el 90 % de los SQTL. Se han descrito asociaciones genotipo-fenotipo: los síntomas en SQTL tipo 1 se asocian al ejercicio, mientras que el 2 se relaciona con las emociones o ruidos y el 3 con el sueño. Los pacientes con SQTL pueden permanecer asintomáticos o bien debutar con MS. Por ello, es crucial establecer un diagnóstico precoz y estratificar el riesgo del paciente. Una alteración objetiva del intervalo debe ponernos en alerta.

El tratamiento de primera línea del SQTL son los betabloqueantes. En caso de que éstos no fuesen efectivos en la mejoría de los síntomas recurriríamos a valorar la denervación cardíaca o la implantación de un desfibrilador.

Palabras clave: SQTL, *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, riesgo arrítmico, betabloqueantes



ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is a pathology secondary to an alteration of the electrical activity of the heart, characterized by a lengthening of the QT interval of the electrocardiogram and categorized within the channelopathies. Clinical manifestations may vary from syncope to cardiorespiratory arrest or sudden death.

A prolongation of the QT interval on the electrocardiogram can be due to numerous causes, mainly ionic and metabolic alteration, or the consumption of drugs. However, LQTS is a disease of genetic origin, following patterns of autosomal dominant or recessive inheritance, in which there is a pathological prolongation of QT without exogenous causes. Mutations or pathogenic variants in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes account for 90 % of the LQTS.

There are genotype-phenotype associations in the clinical manifestations of LQTS. In patients with LQT1, pathology will appear while they do exercise, patients with LQT2 in relation to emotions or noises and LQT3 with sleeping time.

Patients with LQTS may remain asymptomatic or debut with a sudden death. Therefore, it is crucial to establish an early diagnosis and stratify the patient risk. An objective alteration of the interval should alert us.

The first-line treatment of LQTS are beta-blockers and if these are not effective in improving symptoms, we would resort to assessing cardiac denervation or implantation of a defibrillator.

Key words: LQTS, *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, arrhythmogenic risk, beta-blockers



1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es un síndrome hereditario que afecta a los canales iónicos encargados del sistema de conducción, sin alteración estructural del corazón, produciéndose un desequilibrio entre las corrientes de entrada de sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}) y las de salida de potasio (K^+) (1)(2). Se produce una repolarización ventricular prolongada que se objetiva electrocardiográficamente por un alargamiento del intervalo QT, el cual predispone a síncope, arritmias ventriculares malignas como *Torsades des pointes* (TdP) o fibrilación ventricular (3), y puede producir muerte súbita (MS).

Dado que el SQTL es una patología infradiagnosticada, no se conoce con exactitud su incidencia y prevalencia. Algunos autores estiman que aproximadamente 1 de cada 2000 personas tienen SQTL (4). Si bien se trata de una entidad infrecuente, es de especial importancia debido a sus posibles manifestaciones arrítmicas potencialmente mortales. Es destacable que simplemente con un recurso al alcance de cualquier profesional de la medicina, como son la historia clínica y el electrocardiograma (ECG), podemos acceder a información que nos permite el diagnóstico precoz de esta patología. Además, resulta importante conocer las bases genéticas. El rendimiento del estudio genético es elevado y en la mayoría de los SQTL se puede identificar la casusa genética de la enfermedad. Esta información será especialmente útil no solo para el diagnóstico del paciente, sino también para poder identificar y orientar el estudio de familiares en riesgo.

En este trabajo de fin de grado se revisará de manera global el síndrome de QT largo, desde su etiología y diagnóstico, para intentar anticiparse a sus manifestaciones clínicas y prevenir la MS.

2. DESARROLLO DE LA REVISIÓN

2. 1. Fisiología cardíaca y diagnóstico electrocardiográfico del QT largo

Las células musculares cardíacas se excitan al ser estimuladas y generan un potencial de acción del que se derivará una contracción (5). Un potencial de acción (figura 1) es un cambio reversible en el potencial de membrana celular producido por la activación secuencial de corrientes iónicas generadas, a favor de gradiente electroquímico (5), a través de canales iónicos transmembrana (1). Estos canales conforman complejos macromoleculares, con una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan (1). Las alteraciones en la unidad formadora del poro (alfa), genera los 3 subtipos más comunes de SQTl: SQTl tipo 1 (canal de K^+ , I_{Ks} , gen *KCNQ1*), SQTl tipo 2 (canal de K^+ , I_{Kr} , gen *KCNH2*) y SQTl tipo 3 (canal de Na^+ , gen *SCN5A*) (1). En la fase 0 del potencial de acción o fase rápida de despolarización (figura 1) se produce una entrada masiva de Na^+ y el interior celular pasa de estar cargado negativamente (-85 mV) a positivamente (+20 o +30 mV) (5).

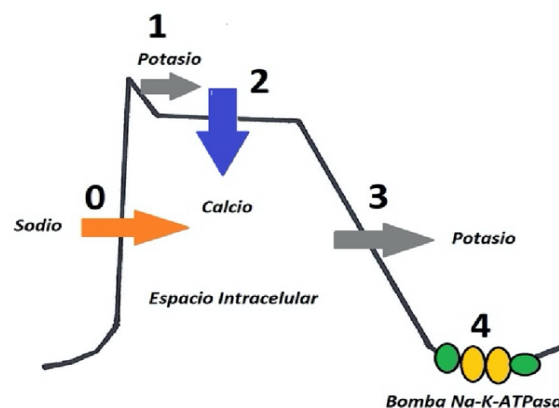


Figura 1. Corrientes iónicas del potencial de acción de una célula miocárdica.

Adaptado de Nerbonne JM et al (5).

Las siguientes tres fases corresponden a la repolarización. En la fase 1, la salida de K^+ produce una repolarización rápida y corta, pero la entrada de Ca^{2+} en la fase 2 ocasiona una meseta. En la fase 3, sale K^+ , recuperándose el voltaje negativo y en la fase 4, la

bomba Na^+/K^+ mantiene las diferencias de concentración iónica, permitiendo conservar el potencial negativo intracelular (5).

El ECG representa la actividad eléctrica del corazón y sus variaciones con el tiempo (figura 2). Según avanza el estímulo eléctrico, se activarán secuencialmente el nódulo sino-auricular, aurículas, nódulo auriculo-ventricular, sistema His-Purkinje y el miocardio ventricular. La activación de cada estructura implica un fenómeno eléctrico previo de despolarización/repolarización que dará lugar al fenómeno mecánico de contracción/relajación.

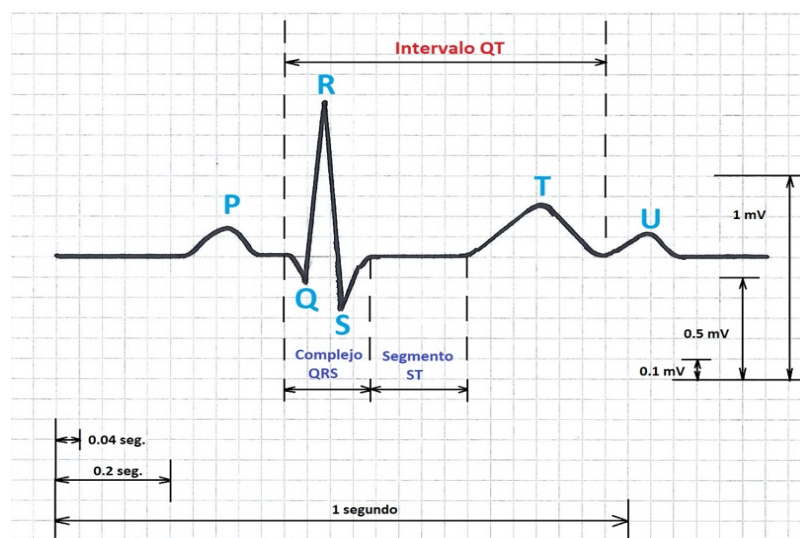


Figura 2. Componentes del electrocardiograma. Adaptado de Pérez Arellano JL (6).

El registro de una línea basal traduciría un estado de reposo eléctrico (6). La onda P representa la despolarización auricular, seguido del intervalo PR y el complejo QRS, que representa la despolarización ventricular (6). El **intervalo QT** se considera desde el inicio del complejo QRS al final de la onda T, representando la despolarización y repolarización ventricular (1). El intervalo QT varía de forma inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca, por ello, se realiza una corrección de este (QT corregido, QT_c) (6). Existen varias fórmulas para calcularlo, pero la más usada es la de **Bazett**, en la que el intervalo QT es dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) (1). Los valores normales



del QTc para adultos jóvenes oscilan entre 340 y 440 ms, pudiendo alcanzar los 460 ms en el sexo femenino (1).

2.1.1 Causas yatrogénicas de prolongación QT

Puede existir una prolongación del QTc secundaria a alteraciones iónicas o numerosos fármacos (amiodarona, quinolonas, macrólidos, antidepresivos, etc) (7). Sin embargo, el QTc se normaliza al corregir la causa. Además, existen factores que aumentan la susceptibilidad individual como la edad, el sexo femenino, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, bradicardia, enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda), cardioversión reciente, enfermedad tiroidea, insuficiencia renal o hepática, intervalo QT largo congénito o prolongado basal o historia familiar de QT largo (7) (8). Para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT se recomienda valorar los posibles factores de riesgo, comprobar la interacción con otros fármacos, no sobrepasar la dosis recomendada y realizar una medición del intervalo QT en el ECG previa a la administración del medicamento (7) (8).

2.2. Genética del Síndrome QT largo y clínica asociada

La penetrancia se define como el porcentaje de pacientes portadores de variantes patogénicas asociadas a SQT que presentan un ECG de SQT. Aunque se conocen más de 17 genes relacionados con el SQT (tabla 1), la mayoría (90%) se asocian con 3 genes: *KCNQ1* (SQT tipo 1), *KCNH2* (SQT tipo 2) y *SCN5A* (SQT tipo 3) (9) (tabla 1).

Las variantes patogénicas en el gen *KCNQ1* producen el **SQT tipo 1**, el subtipo más frecuente (35%) (10). Se localiza en el cromosoma 11 (11.p15.5) y codifica para la subunidad alfa del canal de K⁺, prolongando el potencial de acción por disminución de



la salida de K^+ durante la fase 3. Los pacientes presentan generalmente arritmias durante el ejercicio o con la activación del sistema nervioso simpático, siendo la natación uno de los deportes más peligrosos (2). En el ECG es característica la presencia de una onda T de base ancha y duración muy prolongada. La penetrancia está alrededor del 62% (2).

El **SQTL tipo 2** supone el 20% de los casos, con una penetrancia del 75% (1). El gen *KCNH2*, se localiza en el cromosoma 7 (7q35-36) y también codifica para la subunidad alfa del canal de K^+ (10). Los pacientes suelen presentar arritmias en situaciones de estrés (como un sonido repentino y fuerte). Las mujeres con este subtipo son especialmente susceptibles a padecer las arritmias durante el periodo postparto (1). En el ECG la onda T es de baja amplitud y tiene una morfología bífida.

Tabla 1. Genes asociados al síndrome QT largo. Adaptada de Campuzano et al (11)


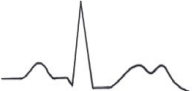
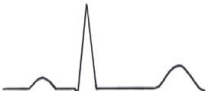
Canal	Patología	Herencia	Gen
Sodio	SQTL 3	AD	<i>SCN5A</i>
	SQTL 10	AD	<i>SCN4B</i>
Sodio relacionado	SQTL 9	AD	<i>CAV3</i>
	SQTL 12	AD	<i>SNTA1</i>
Potasio	SQTL 1	AD/AR	<i>KCNQ1</i>
	SQTL 2	AD	<i>KCNH2</i>
	SQTL 5	AD/AR	<i>KCNE1</i>
	SQTL 6	AD	<i>KCNE2</i>
	SQTL 7 (Síndrome de Anderson)	AD	<i>KCNJ2</i>
	SQTL 13	AD	<i>KCNJ5</i>
Potasio relacionado	SQTL 11	AD	<i>AKAP9</i>
Calcio	SQTL 8 (Síndrome de Timothy)	AD	<i>CACNA1C</i>
	SQTL 14	AD	<i>RYR2</i>
Calcio relacionado	SQTL 4	AD	<i>ANK2</i>

El **SQTL tipo 3** es el menos frecuente (5-10%). Está en relación con el gen *SCN5A*, localizado en el cromosoma 3 (3p21-24) y codifica para la subunidad alfa del canal de Na^+ (10), prolongando la duración del QT por la entrada de Na^+ en la fase 2. Los pacientes

tienen mayor riesgo de arritmias malignas durante el reposo o sueño y no se relaciona con el ejercicio físico. A pesar de que la mayoría de los afectados suelen presentar menos síntomas que en el SQTL tipo 1 o SQTL tipo 2, los eventos cardiacos son mucho más letales. En el ECG la onda T es tardía y acuminada, dejando observar con claridad la prolongación del intervalo ST. La penetrancia puede alcanzar el 90% (1).

El SQTL presenta en la mayoría de los casos un patrón de herencia autosómico dominante (figura 3), transmitiéndose al 50% de su descendencia (10). Sin embargo, en los síndromes de Jervell y Lange-Nielsen, la herencia es autosómica recesiva (1).

Tabla 2. Correlación genotipo-fenotipo en SQTL. Tabla adaptada de Medeiros-Domingo et al (1)

Tipo	Corriente	Frecuencia	ECG	Desencadenantes
SQTL tipo 1	Potasio	30-35 %		Ejercicio (68 %) Emociones (14 %) Sueño, descanso (9 %) Otros (19 %)
SQTL tipo 2	Potasio	25-30 %		Ejercicio (29%) Emociones (49 %) Sueño, descanso (22%)
SQTL tipo 3	Sodio	5-10 %		Ejercicio (4%) Emociones (12 %) Sueño, descanso (64 %) Otros (20 %)

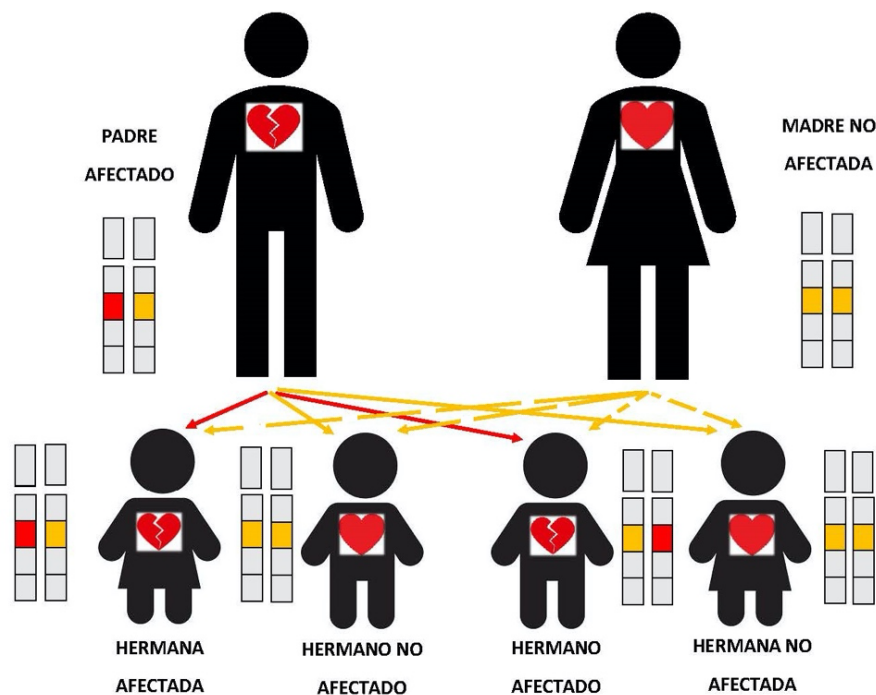


Figura 3. Patrón de herencia autosómica dominante. Adaptado de Alliance G (12).

La importancia clínica del estudio genético, patrón de herencia y consejo genético (10) puede comprobarse en la familia presentada en la figura 1 de Anexos.

2.2.1 Incidencia de eventos cardíacos y manifestaciones clínicas según la mutación

La longitud de la prolongación del intervalo QT se ha relacionado con la severidad de los síntomas, como el síncope o la MS, con una disminución de la supervivencia conforme los valores de QTc eran más prolongados (13). Además, se ha relacionado la prolongación del QT y aparición del primer evento cardíaco con el tipo de variante genética y sexo del individuo. Los pacientes con SQT1 tipo 2 y SQT1 tipo 3 presentan mayor número de eventos cardíacos que los de tipo 1. Se observó que la incidencia anual de primer síncope o MS es mayor en mujeres con SQT1 tipo 2 y en hombres con SQT1 tipo 3. Por su parte, los pacientes con SQT1 tipo 1 no mostraron diferencias significativas en cuanto al sexo (13).



Las manifestaciones clínicas del SQTL son variables. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo e inesperadamente tener una MS como primera manifestación clínica. Otros pacientes presentan mareos y síncope durante la práctica de un deporte o ante una situación de estrés emocional, lo cual es muy sugestivo de SQTL (1). Los factores desencadenantes de los eventos cardiacos (ejercicio, emociones, sueño) son específicos de cada mutación (Tabla 2) (1).

2.3. Diagnóstico de SQTL

Para el diagnóstico de SQTL es fundamental la anamnesis, haciendo hincapié en la aparición de síncope o MS, tanto en el propio paciente como en sus familiares. Los factores precipitantes y el contexto en que se produce el síncope, así como la morfología del ECG no solo nos orientarán sobre el tipo de SQTL, sino que también nos ayudarán a estratificar el riesgo de complicaciones (1). Asimismo, debe realizarse un árbol genealógico que recoja la historia cardiológica de la familia (1).

Los criterios diagnósticos modificados por *Schwartz et al* (14) dividen la puntuación en 3 categorías: ECG, historia clínica e historia familiar (tabla 3). Si la puntuación final es ≤ 1 , la probabilidad de SQTL es baja, entre 2-3 es intermedia, y si es ≥ 4 , la probabilidad de SQTL es alta (1) (14). Sin embargo, dado que no todos los SQTL presentan síntomas, deberíamos descartar un SQTL ante todo paciente asintomático con prolongación del QT en el ECG, tras descartar otras causas de prolongación (fármacos, alteraciones iónicas, metabólicas, hipertrofia o isquemia miocárdica, etc). En la misma línea, las pruebas de esfuerzo, los niveles de catecolaminas y la monitorización con Holter podrían aumentar la sensibilidad diagnóstica. En cambio, las pruebas de imagen como el ecocardiograma no revelarán ninguna alteración estructural cardiaca (10).



Tabla 3. Escala de Schwartz para el diagnóstico del síndrome QT largo (1993). Adaptada de Schwartz et al (14).

Variable	Puntos
Electrocardiograma	
QTc ^a ms \geq 480	3
460-470	2
450 (varones)	1
Torsades des pointes	2
Alternancia en onda T	1
Muecas onda T 3 derivaciones	1
Bradicardia ^b	0,5
Historia clínica^c	
Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar	
Familiares con SQTL confirmado ^d	1
Muerte súbita inexplicada en familiares de primera línea < 30 años	0,5

^aQTc calculado con la fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$)

^bFrecuencia cardíaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad

^cEl mismo familiar no debe considerarse en ambos

^dPuntuación Schwartz \geq 4: < 1 punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; \geq 4 puntos: alta probabilidad.

Hasta en un 70% de los pacientes con SQTL, podremos identificar la causa genética subyacente. Hoy en día el análisis genético se realiza mediante técnicas de *Next generation sequencing* (NGS) o secuenciación directa por Sanger en los familiares si ya se ha identificado una variante concreta (15). El análisis genético se recomienda en los siguientes casos (10):



- Paciente con alta sospecha según la historia clínica, antecedentes familiares y ECG.
- Paciente asintomático con prolongación del QT en el ECG en ausencia de otras causas que lo justifiquen ($QTc > 480$ ms en jóvenes o $QTc > 500$ ms en adultos).
- Familiares tras la identificación de la mutación SQT_L causante en un miembro de su familia (caso índice).

Cuando se identifica la causa genética (por ejemplo, una mutación causal en *KCNQ1*) en un caso índice, está indicada la realización directa de pruebas genéticas a los familiares para conocer si son portadores o no de la mutación (figura 1, Anexos). Los familiares no portadores serán dados de alta mientras que a los familiares portadores de la mutación se les realizará un ECG. Si el ECG muestra un intervalo QT_c prolongado se considerará la reevaluación genética del miembro familiar en cuestión (10). Cuando un caso índice no presenta una causa genética conocida, está indicado hacer ECG y seguimiento posterior a todos los familiares (10).

2.3.1 Muerte súbita. Importancia de la autopsia molecular

La MS se define como el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana durante la primera hora posterior al inicio de la sintomatología o, en su defecto, cuando alguna otra persona la haya visto sana en las 24 horas previas (16). Según la edad del paciente podemos hacer una división entre las causas más probables de MS: en menores de 35-40 años predomina la etiología cardiaca con sustrato genético subyacente (como las canalopatías del SQT_L) mientras que en mayores de 50 años predomina la cardiopatía isquémica (16). Hasta el 40% de las MS en personas jóvenes se consideran como “muerte súbita inexplicable” (SUDS), en la que a pesar de realizar estudios histopatológicos y toxicológicos adecuados no se identifica patología estructural que lo



justifique (es la denominada **autopsia blanca**). En estos casos es obligatorio excluir como causa de MS una cardiopatía arritmogénica primaria como el SQTL, ya que puede haber familiares portadores en riesgo sin saberlo (16). Gracias al estudio genético (autopsia molecular) podríamos identificar la causa de la MS, identificar a familiares en riesgo e instaurar un tratamiento preventivo para evitar más MS en la familia (16).

Se han establecido programas de colaboración médico-legal para mejorar el proceso diagnóstico de la MS en los pacientes jóvenes (figura 3, Anexos) (16).

2.4. Estratificación del riesgo y prevención de muerte súbita

Entendemos como “riesgo” en el SQTL a la probabilidad acumulada de padecer un primer evento cardíaco (síncope o paro cardíaco) antes de los 40 años y antes del inicio del tratamiento con betabloqueantes (13). La interrelación de diferentes variables involucradas en el SQTL es fundamental para realizar una estratificación del riesgo en cada individuo y por ende tomar la mejor decisión terapéutica para el mismo. Dichas variables son: el genotipo, el intervalo QTc y el sexo, siendo este último cuestionable en cuanto a su valor como predictor independiente de riesgo (13). Como ya adelantamos, la incidencia de un primer evento cardíaco es mayor en el grupo SQTL tipo 2, seguido del SQTL tipo 3 y finalmente del SQTL tipo 1 (13).

En cuanto al intervalo QTc, éste permite hacer una clara división entre SQTL oculto (QTc < 460 ms) y SQTL manifiesto (QTc > 460 ms). Esta diferenciación es de gran importancia porque los síndromes ocultos, además de que en los últimos años han aumentado los diagnósticos (del 23% al 50%) probablemente en relación con el aumento de pruebas genéticas, presentan un riesgo arrítmico mínimo (tasa anual de eventos adversos de 0,08% frente al 0,72% de los SQTL manifiestos). Por tanto, los pacientes con QTc < 460



ms se consideran de bajo riesgo. Sin embargo, si son portadores de variantes patogénicas se recomienda iniciar tratamiento betabloqueante y deben evitar fármacos que alarguen el intervalo QTc (17).

Respecto a los pacientes con QTc > 460 ms, se puede estratificar el riesgo en intervalos de 10 ms del QTc y ver la probabilidad de eventos adversos para cada combinación de QTc y genotipo. Con esta subdivisión se observó que el riesgo de arritmias potencialmente mortales se incrementa un 15% por cada aumento de 10 ms en la duración del QTc en todos los genotipos, y que el riesgo para SQTL tipo 2 y SQTL tipo 3 fue un 130% y 157% mayor, respectivamente, que para los pacientes SQTL tipo 1 (17).

Respecto al papel del sexo en la incidencia anual de un primer paro cardíaco, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres con SQTL tipo 1, mientras que la incidencia fue mayor en mujeres con SQTL tipo 2 y en hombres con SQTL tipo 3. Es decir, podemos concluir que el papel del sexo varía según el locus genético (13).

Con el objetivo de realizar una clasificación visual del riesgo (figura 4) se establecieron grupos que fueron definidos respecto a la probabilidad de padecer un primer evento cardíaco (síncope, paro cardíaco o MS) antes de los 40 años y antes de iniciar tratamiento (13).

Los pacientes con **riesgo bajo** (<30%) son aquéllos que poseen un QTc < 500 ms, un SQTL tipo 1 y los pacientes varones con SQTL tipo 2.

En **riesgo intermedio** (30-49%) encontramos dos grupos en función de los valores del QTc. Para QTc < 500 ms se incluyen las mujeres con SQTL tipo 2 o SQTL tipo 3 y los hombres con SQTL tipo 3. Para QTc \geq 500 ms se hallan las mujeres con SQTL tipo 3. Con esta simple clasificación, podemos identificar ese riesgo aumentado de las mujeres con SQTL tipo 2 del que hablábamos con anterioridad, incluso a pesar de tener un QTc < 500

ms. Su probabilidad de volverse sintomáticas es cuatro veces superior a los pacientes varones con QTc similar. Respecto al sexo masculino, se puede ver cómo adoptan un riesgo intermedio por el mero hecho de ser SQTL tipo 3.

En cuanto al grupo de **riesgo alto** (>50%) tenemos a los pacientes con QTc \geq 500 ms con SQTL tipo 1 o SQTL tipo 2 y a hombres con SQTL tipo 3.

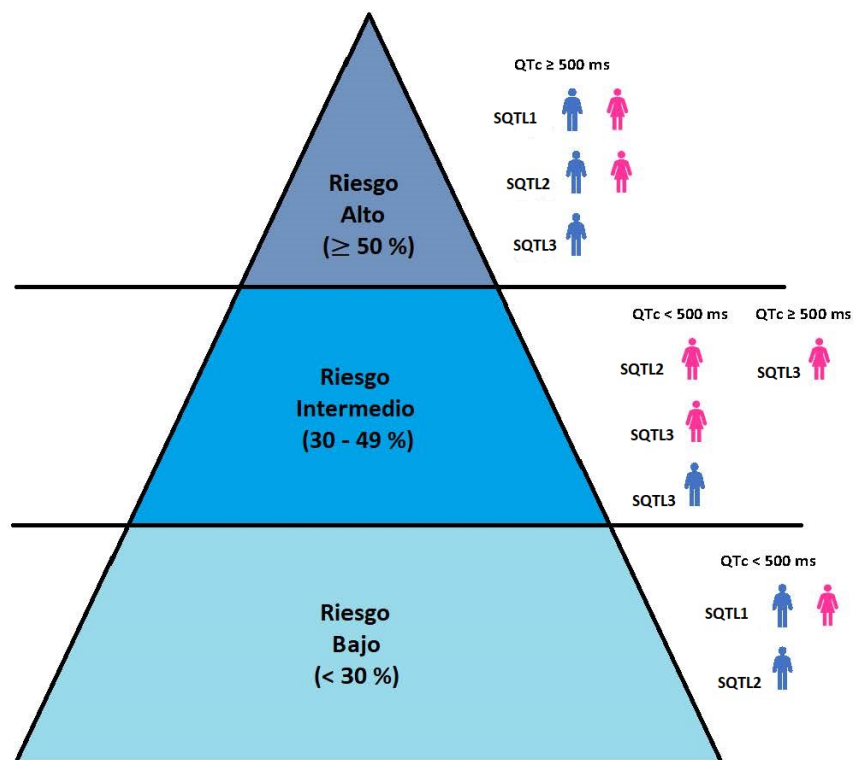


Figura 4. Esquema propuesto para la estratificación del riesgo en pacientes con Síndrome QT largo atendiendo a genotipo y sexo. Tabla adaptada Priori et al (13).

Por tanto, podemos observar que el principal predictor de eventos cardíacos es el QTc, ya que un valor por encima de 500 ms engloba a todos los genotipos en el grupo de alto riesgo independientemente del sexo. La excepción que confirma la regla son las mujeres con QTc \geq 500 ms con SQTL tipo 3 que pertenecen al grupo de riesgo intermedio.

2.4.1 Medidas terapéuticas y preventivas para evitar eventos clínicos

Los betabloqueantes son considerados fármacos de primera línea en la profilaxis del SQTl (recomendación clase I evidencia B) y deben considerarse en portadores de variantes patogénicas de SQTl incluso con QTc normal (recomendación clase IIa evidencia B) (18). En concreto, el Nadolol ha demostrado reducción del riesgo arrítmico en todos los genotipos (19) y por ello debe ser administrado como primera opción. A continuación, se adjunta una tabla comparativa de las dosis de los fármacos empleados en el tratamiento del SQTl (tabla 4):

Tabla 4. Clasificación de los antagonistas beta-adrenérgicos más utilizados en el SQTl. Adaptada de López-Sendón et al (20).

	Fármaco	Solubilidad lipídica	Vía intravenosa	Dosis oral diaria media
Antagonistas adrenérgicos no selectivos	Nadolol	Baja	No	40-320 mg 1 vez al día
	Propranolol	Alta	Sí	40-180 mg 2 veces al día
Antagonistas adrenérgicos beta 1 selectivos	Atenolol	Baja	Sí	25-100 mg 1 vez al día
	Metoprolol	Alta	Sí	50-100 mg 1-2 veces al día

Los fármacos lipofílicos (Propranolol y Metoprolol) se absorben por completo en el tracto gastrointestinal y sufren un gran efecto de primer paso (metabolización hepática), por lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-30%), con una vida media de eliminación corta (1-5h) (20). Por el contrario, los fármacos hidrofílicos (Nadolol, Atenolol) se absorben de forma incompleta en el tracto gastrointestinal y son eliminados a nivel renal



sin sufrir modificaciones (20). Presentan una vida media más larga que los anteriores, de 6-24 horas, lo que permite dar solamente una dosis al día (20).

Existen distintos estudios que han evaluado la eficacia de los betabloqueantes según los genotipos. Un estudio con 1530 pacientes concluyó que la reducción del riesgo de eventos cardíacos en pacientes SQTL tipo 1 fue similar con los cuatro fármacos, sin embargo, el Nadolol fue el único que demostró una reducción significativa del riesgo en pacientes SQTL tipo 2 (21). En otro estudio con 335 pacientes con SQTL bajo tratamiento con betabloqueantes, se estimaron los eventos cardíacos (síncope, taquicardia ventricular, TdP y MS) (22) y se observó que los pacientes con SQTL tipo 2 y SQTL tipo 3 tuvieron una alta tasa de incidencia de eventos cardíacos (23% y 32% respectivamente), sugiriendo una posible mayor refractariedad al tratamiento farmacológico y la necesidad de plantear medidas más agresivas en ese tipo de pacientes. Se concluye por tanto que los pacientes con SQTL tipo 1 presentan mejor respuesta al tratamiento con betabloqueantes que los pacientes con SQTL tipo 2 o SQTL tipo 3.

Los pacientes que son refractarios al tratamiento con betabloqueantes son subsidiarios de denervación simpática cardíaca izquierda, marcapasos o desfibriladores automáticos implantables (DAI). La denervación simpática cardíaca izquierda consiste en realizar una simpatectomía izquierda torácica alta y una ablación de la mitad inferior del ganglio estrellado junto con los nervios torácicos T2 a T4. Con este procedimiento se consigue reducir la liberación de norepinefrina al ventrículo cardíaco y se produce un aumento del umbral de fibrilación ventricular sin interferir en la capacidad contráctil del ventrículo ni en la frecuencia cardíaca. Entre las indicaciones para la realización de esta técnica encontramos: pacientes portadores de DAI con síncope frecuentes, pacientes



con eventos cardíacos pese a tratamiento con betabloqueantes, pacientes intolerantes a betabloqueantes y pacientes muy jóvenes en los que por requerimientos técnicos no se puede implantar un DAI (23).

Un estudio realizado sobre 147 pacientes demostró una reducción del 91% de eventos cardíacos durante un período de seguimiento de 8 años. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo, aproximadamente el 50% tuvieron más de un evento cardíaco tras la realización de esta técnica, por tanto, no puede considerarse como técnica curativa o alternativa a DAI en este grupo de pacientes (23).

Las principales indicaciones de un DAI son la prevención secundaria (supervivientes a un paro cardíaco) y la prevención primaria. Dentro de esta última encontramos pacientes con síncope a pesar de terapia con betabloqueantes y denervación simpática cardíaca izquierda, pacientes de alto riesgo con un intervalo QTc muy largo (>550 ms) o signos de inestabilidad eléctrica (23).

2.4.2 Importancia de la adherencia terapéutica

La adherencia terapéutica cobra especial importancia en los SQT1 tipo 1, ya que éstos responden muy bien a la terapia con betabloqueantes (al ser fármacos muy efectivos en la profilaxis de eventos cardíacos durante el ejercicio), por tanto, el incumplimiento del tratamiento y el uso de fármacos prolongadores del QT son las principales causas del fallo de tratamiento en pacientes SQT1 tipo 1 (23).

2.4.3 Manifestaciones clínicas durante el deporte

El riesgo de eventos cardíacos con el deporte varía en función de su base genética. Los pacientes con SQT1 tipo 1 tienen el mayor riesgo durante el ejercicio y no deben realizar deportes que impliquen sumergirse en agua fría, ya que tienen un riesgo arrítmico



todavía mayor (24). Se recomienda que eviten fármacos que prolonguen el QT, la deshidratación y equilibrios hidroelectrolíticos (24). No se les recomienda participar en deportes de alta intensidad (aunque se esté a tratamiento con betabloqueantes) en pacientes con QTc > 500 ms o en portadores de variantes patogénicas de SQT1 y QTc > 470 ms en hombres o > 480 ms en mujeres (Clase de recomendación IIIB) (24).

El ser portador de un DAI no exime de las restricciones asociadas a la duración del intervalo QT para poder o no realizar deportes de competición (24).

2.4.4 Manifestaciones clínicas durante el embarazo

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con betabloqueantes compatibles con el embarazo durante toda la gestación y periodo postparto en mujeres con SQT1 genético con un nivel de evidencia IC (18), ya que se ha demostrado un aumento de la incidencia de eventos cardiacos en esta etapa, especialmente en los 9 meses de postparto en las pacientes con SQT1 tipo 2 (18). Las arritmias en ausencia de enfermedad cardiaca estructural durante la gestación normalmente son sensibles a la terapia con bloqueadores beta (18). La elección del betabloqueante está menos establecida debido a la limitación de evidencia disponible hoy en día; Metoprolol y Propranolol son seguros para el feto, por una parte, y el Propranolol y Nadolol parecen ser los más efectivos en reducir el riesgo arrítmico por otra parte (25). Por ello, el Propranolol es el más ampliamente usado. Aunque los betabloqueantes pueden asociarse a una discreta pérdida de peso fetal, son bien tolerados durante el embarazo y el postparto (25).

Se puede considerar el Sotalol o los bloqueadores de los canales de Na⁺, en ausencia de enfermedad cardiaca estructural, si los bloqueadores beta fueran ineficaces (18).



A pesar de que las arritmias en SQTL tipo 1 y SQTL tipo 2 son comúnmente provocadas por un alto tono del simpático, los eventos arrítmicos aparecen raramente durante el trabajo de parto. La frecuencia cardíaca más elevada se observa durante la fase expulsiva, que, además puede incrementarse más aún cuando la parturienta recibe oxitocina ya que ésta prolonga la repolarización cardíaca y puede predisponer a TdP. Es por ello por lo que la oxitocina debería evitarse en pacientes con SQTL (25).

2.4.5 Seguimiento clínico

Los pacientes con SQTL deben realizar seguimiento en cardiología de alteraciones del ritmo cardíaco de origen genético o cardiopatías familiares (26). Realizarán un control anual con anamnesis dirigida (factores de riesgo cardiovascular, fármacos y síntomas de alarma como el síncope) y una exploración (frecuencia cardíaca, presión arterial, peso, ECG). Además, se puede recurrir a otras pruebas como el Holter o la Ergometría (26).

En función de estos datos, se valorará el riesgo arrítmico y la necesidad de implantar un DAI. En el caso de que el paciente ya tenga un DAI, deberán tenerse igualmente en cuenta las medidas preventivas como si no fuese portador de este (tomar betabloqueantes, evitar el factor desencadenante, etc) para evitar la necesidad de terapias (26).

En el caso de que el paciente sea tratado por otro problema médico, es importante no olvidar el SQTL. Se prestará atención en analítica a los iones (K^+ , Ca^{2+} y Mg^+ , implicados en los potenciales de acción cardíacos), se mantendrán los betabloqueantes y se evitarán los medicamentos que provoquen alargamiento del QT (26).

Recordamos que el Propranolol y Nadolol son betabloqueantes más efectivos que el Atenolol y Metoprolol (21) dada su diferente eficacia en función del tipo de SQTL (3).

2.4.6 Manejo clínico del SQTl en el servicio de urgencias

Cuando el paciente es atendido por un síncope o MS, el objetivo es empezar el tratamiento de urgencia e identificar la causa para lograr una estabilización hemodinámica y prevención de recidivas (27). En el SQTl es frecuente que la parada sea por fibrilación ventricular y TdP (figura 5).

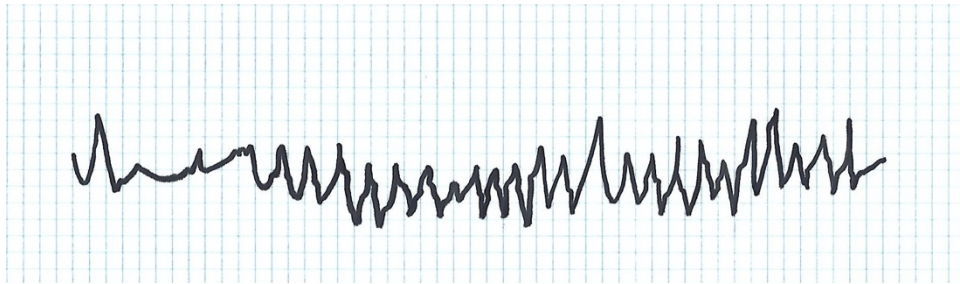


Figura 5. Representación electrocardiográfica de la Torsades des Pointes. Adaptada de Muñoz Castellano (28).

La TdP cambia su polaridad de manera irregular dando la forma de puntas torcidas que la representa. Se caracteriza por una frecuencia entre 150 y 300 pulsaciones por minuto y muchas veces no es sostenida (28). Para su tratamiento, deberemos realizar maniobras de reanimación y desfibrilación e indagar acerca de su medicación crónica u otros factores que hayan podido desencadenar la arritmia (27).

La medida más eficaz para controlar esta complicación del SQTl es el sulfato de magnesio endovenoso, incluso antes de conocer la concentración del ion en sangre del paciente. Se proporcionará un bolo intravenoso de 2 g lentamente a pasar en 2-3 minutos, seguida de una perfusión continua de 2-4 mg/min (27). El tratamiento puede producir hipertensión y asistolia tras su administración (27). En caso de persistencia se procedería a sedación, intubación y ventilación (27). Es importante recordar que la amiodarona, un antiarrítmico enormemente usado, produce una prolongación el intervalo QT y, por tanto, no debería usarse en este contexto (7).



3. COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

El SQTL es una enfermedad hereditaria, con riesgo de presentar arritmias malignas, pero con un tratamiento preventivo eficaz en la mayoría de los casos. Conseguir diagnosticar un SQTL no solo es importante para el paciente, sino para todos sus familiares en riesgo de padecer arritmias potencialmente mortales. Manteniendo un alto grado de sospecha, el diagnóstico inicial puede desvelarse a partir de un ECG rutinario en cualquier consulta de un paciente asintomático.

Por otro lado, la muerte súbita es la primera causa de fallecimiento en países desarrollados, adquiriendo especial importancia cuando afecta a personas jóvenes menores de 35-40 años (16). Dado que la principal causa de MS en este grupo de edad de pacientes son las alteraciones genéticas subyacentes (miocardiopatías o canalopatías), es necesario realizar un correcto abordaje multidisciplinar en el diagnóstico de estos casos, para poder prevenir otras MS en la familia (16).

Es importante recordar las medidas preventivas de MS que incluyen: tratamiento betabloqueante, recomendaciones de estilo de vida, fármacos a evitar y determinadas restricciones deportivas individualizadas (según tipo de SQTL y duración del QTc). Resulta llamativo que el betabloqueante de primera opción sea el Nadolol, un fármaco de dispensación extranjera que no se puede conseguir en las farmacias habituales (29). Como segunda opción, se puede usar Propranolol.

Por otra parte, recordamos que los betabloqueantes pueden considerarse sustancias dopantes en deportes de precisión como el tiro con arco, automovilismo, billar, dardos, esquí, golf, tiro con arco o tiro olímpico (30), lo que podría limitar su dedicación a nivel profesional.



4. BIBLIOGRAFÍA

1. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):739-52.
2. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2 de enero de 2001;103(1):89-95.
3. Contreras Z E, Gómez M JE, Zuluaga M SX. Síndrome de QT largo. Revista Colombiana de Cardiología. febrero de 2008;15(1):12-7.
4. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Aug 1;5(4):868-77.
5. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev. 2005 Oct;85(4):1205-53.
6. Pérez Arellano JL. Exploración física y complementaria del corazón. En: Sisinio de Castro Manual de Patología General. 7ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 199-207.
7. Fármacos que prolongan el intervalo QT. Boletín Terapéutico Andaluz. 2017;32(2).
8. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. Farm Hosp. octubre de 2015;39(5):227-39.
9. Lorca R, Junco-Vicente A, Martín-Fernández M, Pascual I, Aparicio A, Barja N, et al. Clinical Implications and Gender Differences of KCNQ1 p.Gly168Arg Pathogenic Variant in Long QT Syndrome. J Clin Med. 26 de noviembre de 2020;9(12):E3846.
10. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies



and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA).

Heart Rhythm. agosto de 2011;8(8):1308-39

11. Campuzano O, Beltrán-Álvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. Genet Med. mayo de 2010;12(5):260-7
12. Alliance G, Screening Services TNYMAC for G and N. Genética 101 [Internet]. Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. Genetic Alliance; 2009 [citado 11 de mayo de 2022].
13. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med. 8 de mayo de 2003;348(19):1866-74.
14. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation. 1993 Aug;88(2):782-4.
15. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica: Presente y futuro en la práctica clínica. Universitas Medica [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 10 de mayo de 2022];61(2).
16. Ripoll-Vera T, Pérez Luengo C, Borondo Alcázar JC, García Ruiz AB, Sánchez Del Valle N, Barceló Martín B, et al. Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva. Rev Esp Cardiol. 1 de mayo de 2021;74(5):402-13.



17. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 17 de abril de 2018;71(15):1663-71.
18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):176
19. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, et al. Betablocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 1 de enero de 2017;14(1):e41-4.
20. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2005;58(1):65-90.
21. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 30 de septiembre de 2014;64(13):1352-8.
22. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1341-4
23. Cho Y. Management of Patients with Long QT Syndrome. *Korean Circ J*. noviembre de 2016;46(6):747-52



24. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2021;42(1):17-96.
25. Asatryan B, Rieder M, Castiglione A, Odening KE. Arrhythmic risk during pregnancy and postpartum in patients with long QT syndrome. *Herzschr Elektrophys*. 1 de junio de 2021;32(2):180-5.
26. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation*. 14 de diciembre de 1999;100(24):2431-6.
27. Buller Viqueira E, Cabello Pulido J, Ibáñez Bulpe MJ. Torsade de pointes. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. febrero de 2016;9(1):63-7.
28. Muñoz Castellano J. Recomendaciones para el tratamiento de la torsade de pointes. A propósito de un caso. *Semergen*. 1 de agosto de 2007;33(7):388-90.
29. Problema de suministro de los medicamentos Solgol® 40 mg y 80 mg comprimidos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1d. C. [citado 11 de mayo de 2022].
30. BOE-A-2017-14855.pdf [Internet]. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2017/12/16/pdfs/BOE-A-2017-14855.pdf>
31. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jul 7;3:18
32. Jiménez-Jáimez J, Galdeano RS, Valencia IA, López MÁ, Sánchez LT. Síndrome de QT largo secundario a hipocalcemia.
33. Luo C, Duan Z, Jiang Y, Liu P, Yan Y, Han D. Prevalence and Risk Factors of QTc Prolongation During Pregnancy. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 24;8:819901



34. García-Bueno L, Couto-Mallón D, Rodríguez-Fernández JA, García-Campos A, Abugattás-Torres JP, Castro-Beiras A. Una extraña etiología para el QT largo. Rev Esp Cardiol. 1 de mayo de 2012;65(5):486-8.
35. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 25 de julio de 2017;70(4):453-62.
36. Locati ET. QT interval duration remains a major risk factor in long QT syndrome patients. Journal of the American College of Cardiology. 5 de septiembre de 2006;48(5):1053-5.
37. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for lifethreatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. J Am Coll Cardiol. 4 de enero de 2011;57(1):51-9.
38. Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen IM, Latinen-Forsblom PJ, Napolitano C, et al. Female Predominance and Transmission Distortion in the Long-QT Syndrome. New England Journal of Medicine. 28 de diciembre de 2006;355(26):2744-51.
39. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. Circulation. 9 de junio de 1998;97(22):2237-44.
40. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. Methodist Debaquey Cardiovasc J. marzo de 2014;10(1):29-33.



41. Stattin E-L, Westin IM, Cederquist K, Jonasson J, Jonsson B-A, Mörner S, et al. Genetic screening in sudden cardiac death in the young can save future lives. *Int J Legal Med.* enero de 2016;130(1):59-66.
42. Ernesto C, Cruz FE dos S, Lima FS, Coutinho JLA, Silva R, Urményi TP, et al. Investigation of ion channel gene variants in patients with long QT syndrome. *Arq Bras Cardiol.* Marzo de 2011;96(3):172-8.
43. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, et al. Betablocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm.* 1 de enero de 2017;14(1):e41-4.

5. ANEXOS

5.1 Estudio Familiar. Árbol genealógico.

Presentamos un ejemplo de familia afectada por SQTl (figura 1), portadores de la variante patogénica en *KCNQ1*. En esta familia existen varios casos de MS. Tres familiares fallecieron de manera repentina sin autopsia: dos gemelas (la primera por muerte fetal intrauterina y la segunda tres días después de su nacimiento) y una chica joven que falleció de manera súbita bañándose en la playa. El caso índice fue diagnosticado tras haber sufrido un síncope y una MS recuperada. Gracias al diagnóstico genético se identificó que sus tres hijas vivas no eran portadoras y pudieron ser dadas de alta. En su otro hijo, portador, se indicó tratamiento preventivo con betabloqueantes.

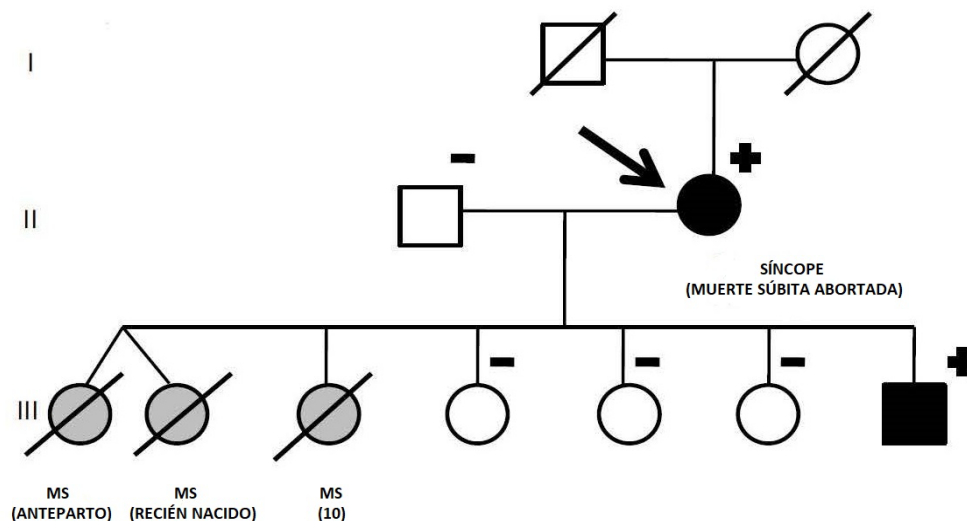


Figura 1. Árbol genealógico de familia con Síndrome QT largo. Imagen reproducida con permiso Lorca et al (9). Edad de los fallecidos en pacientes por muerte súbita (MS) entre paréntesis. Los símbolos denotan el sexo y el estado de la enfermedad: +, portadores; -, no portadores; sin signo, estado genético desconocido; caja, varón; círculo femenino; fenotipo de síndrome de QT largo oscurecido de negro (QTc prolongado en el electrocardiograma); gris oscurecido, MS inexplicable; símbolo claro, fenotipo negativo (QTc normal).



5.2 Autopsia Molecular

Se han desarrollado protocolos médico-legales para el estudio de la MS en jóvenes como el de la Comunidad Balear (16). Se trata de un programa asistencial multidisciplinario (cardiólogos, forenses, patólogos, intensivistas, genetistas, biólogos y químicos) representantes de los hospitales y del Instituto de Medicina Legal para el estudio completo de los casos de MS. En él se protocoliza el estudio de la MS no traumática de personas de edad igual o inferior a 50 años realizando una autopsia completa con estudio anatomopatológico y genético intentando llegar al diagnóstico causal de dichas muertes (14). El corazón es enviado al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Barcelona, centro de referencia nacional, para su estudio macroscópico, microscópico y toxicológico. Además, se recogen muestras de sangre para su posterior análisis molecular (16). Se recogen datos clínicos y familiares, circunstancias de la muerte y ECG previos (16). Posteriormente se realiza estudio genético mediante NGS de todos los casos con diagnóstico de miocardiopatía en la histopatología, hallazgos inespecíficos o ausencia de cardiopatía estructural macroscópica y microscópica (16). La experiencia de este programa ha demostrado una elevada rentabilidad de la autopsia molecular si se realiza un estudio exhaustivo protocolizado y se complementa con el estudio familiar, pues se llega al diagnóstico causal en la mayoría de los casos de MS entre los familiares (16). En el caso que nos atañe, el SQTL, la rentabilidad puede llegar a ser de hasta un 70 %.

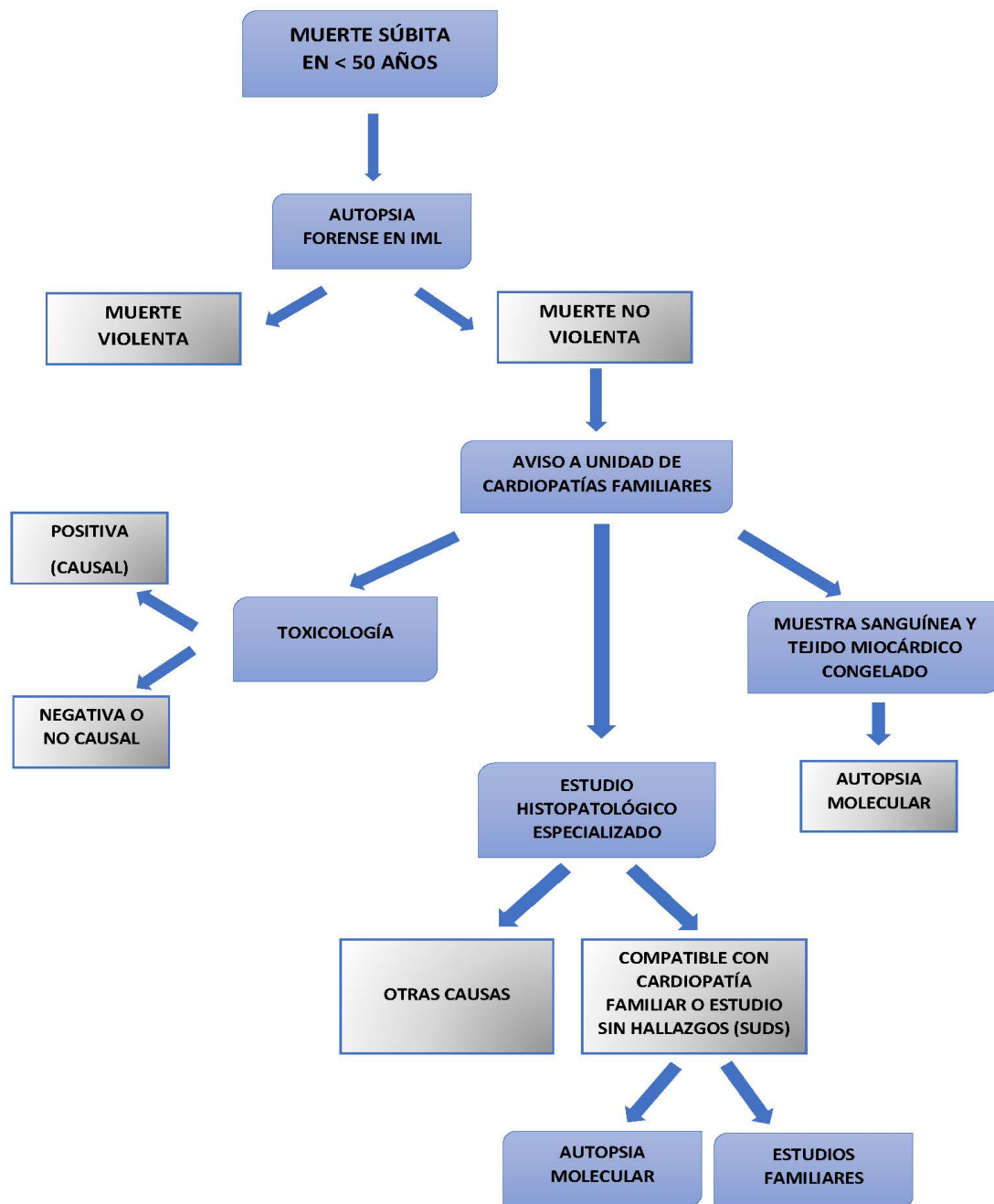


Figura 2. Protocolo médico-legal del programa MUSIB para el estudio de la muerte súbita en jóvenes. Adaptado de Ripoll-Vera et al (16).

5.3 Tabla de decisiones visuales

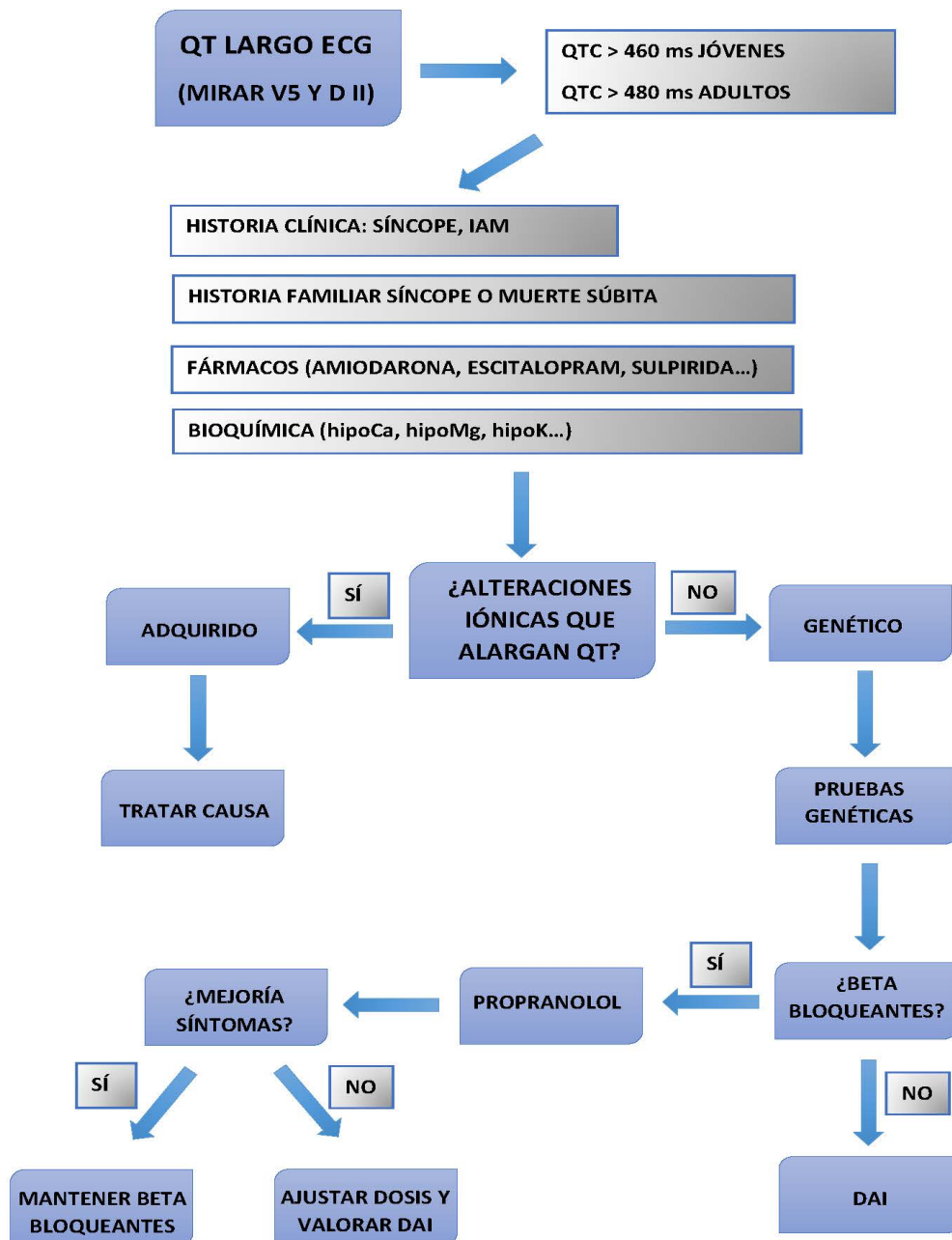


Figura 3. Tabla de decisiones visuales.