



**III Jornada Internacional de Muerte Súbita Cardíaca y segundo Simposio de la Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE)  
Santo Domingo, República Dominicana**

**Muerte Súbita en cardiopatías genéticas sin cardiopatía estructural  
Qué nos aporta el electrocardiograma (Brugada, SQTL, SQTC, TV  
catecolaminérgica)**

**Friday November 11, 2016  
10:00 - 11:00 A.M.**

**Andrés Ricardo Pérez-Riera, MD PhD**

Design of Studies and Scientific Writing Laboratory at the ABC School of Medicine,  
Santo André, São Paulo, Brazil

## Síndromes arrítmicos hereditarios: principales fenotipos

### A) Canalopatías sin cardiopatía estructural aparente

- Síndrome de Brugada (SBr)
- Fibrilación ventricular idiopática
- Síndrome de QT largo congénito (SQTL)
- Síndrome de QT corto (SQTC)
- Síndrome de repolarización precoz
- Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)
- Defecto de conducción cardíaca progresivo familiar (DCCP): Enfermedad de Lenègre
- Fibrilación auricular familiar
- Síndrome de muerte súbita infantil

#### Síndrome de la onda J

- Superposición de fenotipos clínicos o formas mixtas: síndrome de Brugada asociado a LQT3, síndrome de Brugada asociado a disfunción del nódulo sinusal, Brugada y síndrome del seno enfermo, síndrome de Brugada asociado a paro auricular, SQTC con patrón ECG tipo Brugada concomitante.

### B) Canalopatías con cardiopatía estructural

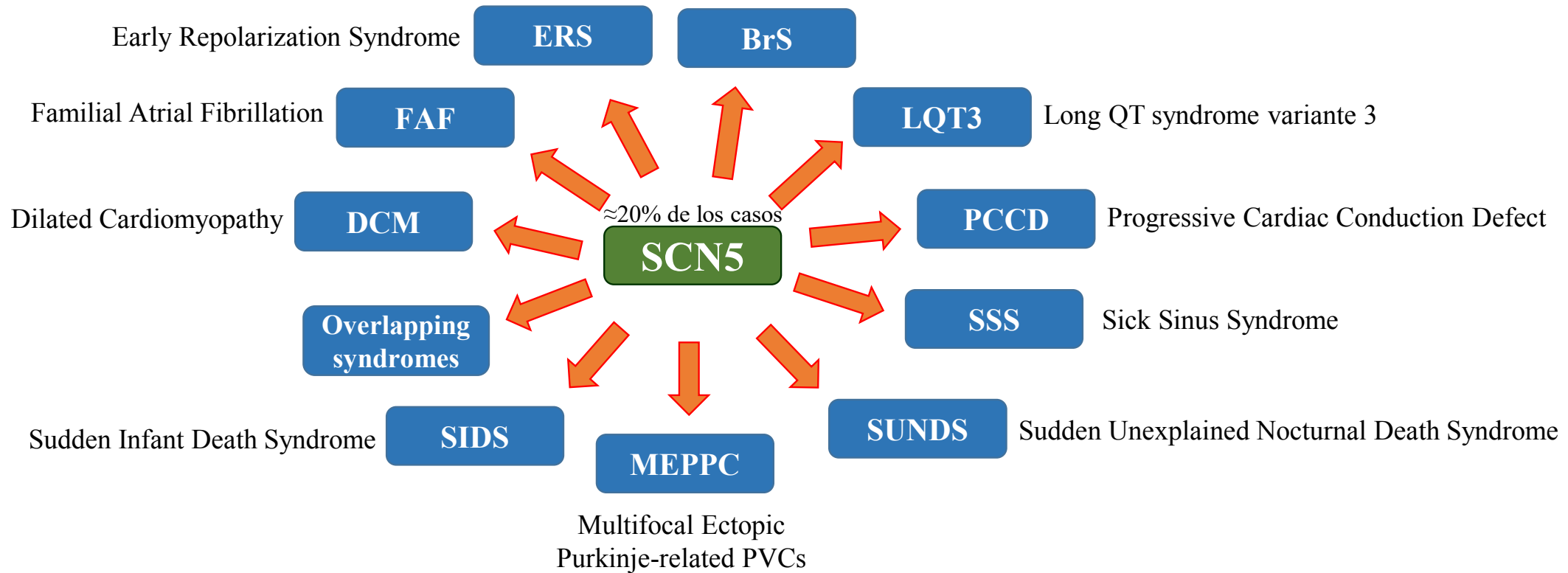
- Trastorno de conducción con corazón anormal: mutaciones NKX2-5 (factores de transcripción), mutaciones PRKAG2 (subunidad proteína quinasa), mutaciones del gen LMNA (Lámina A/C), algunas distrofias musculares (mutaciones del canal de sodio SCN5A).
- Displasia/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (M/DAVD)

# Síndrome de Brugada

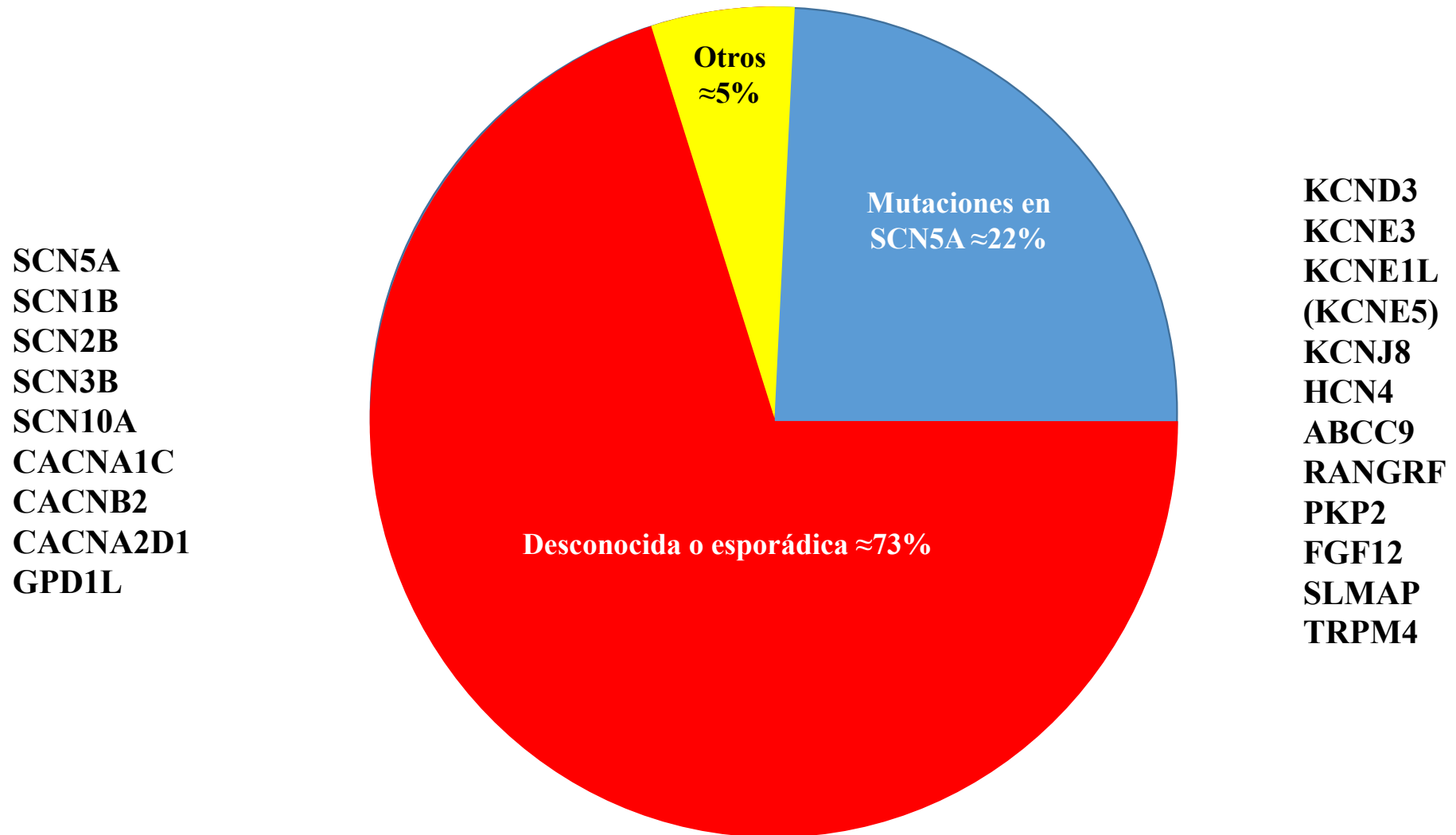
## Concepto

Entidad clínico-electrocardiográfica (sin aparente cardiopatía estructural) hereditaria heterogénea con patrón de transmisión autosómico dominante (33% de los casos) o esporádico (67%), ocasionada principalmente por mutación en el gen SCN5A que codifica la subunidad  $\alpha$  del canal de  $\text{Na}^+$  ( $\text{Na(v)}1.5$ ), localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (locus: 3p21). Hasta el momento, se conocen 20 tipos de genes afectados.

Clínicamente manifestada por tendencia a síncope y/o muerte súbita, ocurrida en 60-80% de los casos durante el reposo nocturno, con gran predominio masculino (8:1) y en asiáticos, y predominantemente en la época productiva de la vida (adulto joven).



## Genes implicados con mutaciones



## **Criterios diagnósticos (Antzelevitch 2005)**

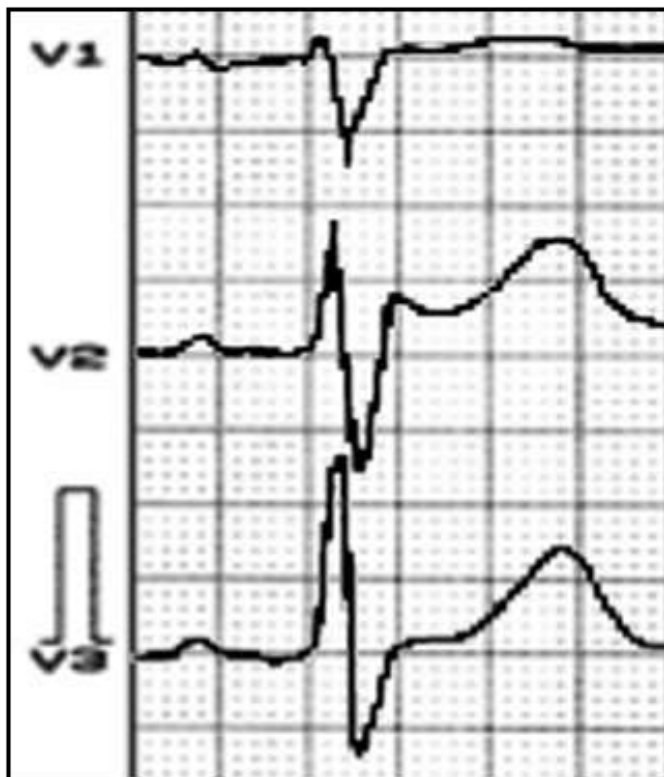
- 1. Ausencia de cardiopatía estructural aparente**
- 2. Ausencia de efectos por drogas, trastornos electrolíticos y enfermedad coronaria**
- 3. TVP/FV documentadas**
- 4. Historia familiar de MS a <45 años en familiares en primer grado**
- 5. Patrón ECG tipo 1 de Brugada (tipo “coved” [en bóveda]) en probando y familiares**
- 6. Inducción de TV/FV con estimulación eléctrica programada**
- 7. Síncope, paro cardíaco o respiración agónica nocturna.**

## Tipos electrocardiográfico del informe del primer consenso (**Wilde 2002**)

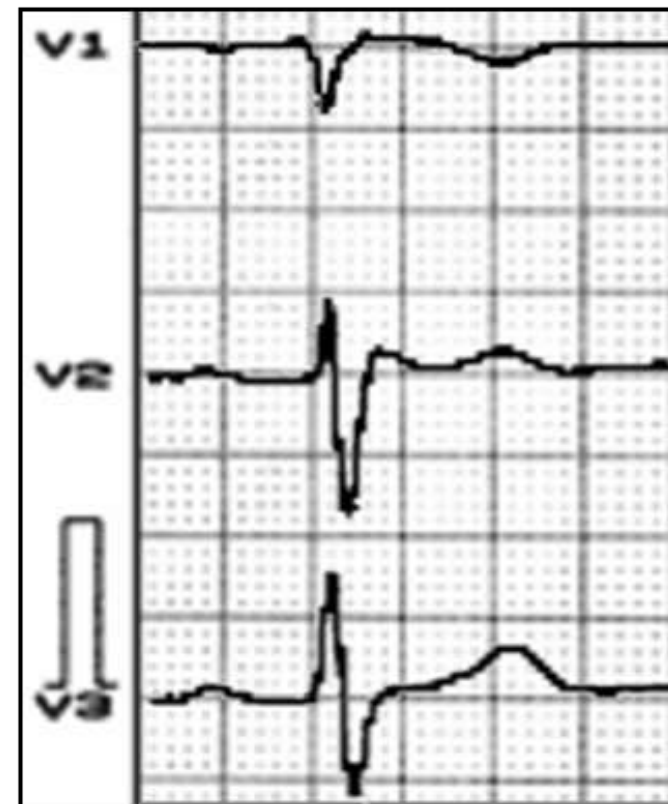
**Tipo 1**



**Tipo 2**



**Tipo 3**



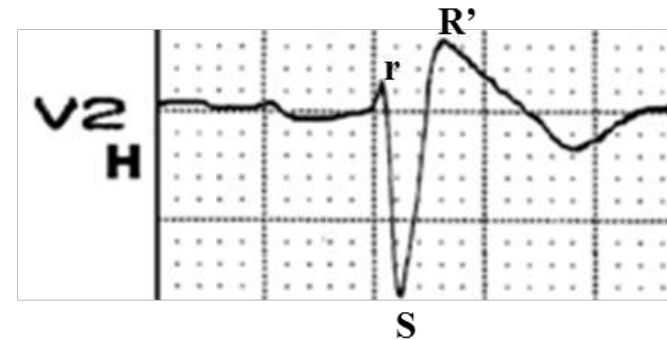
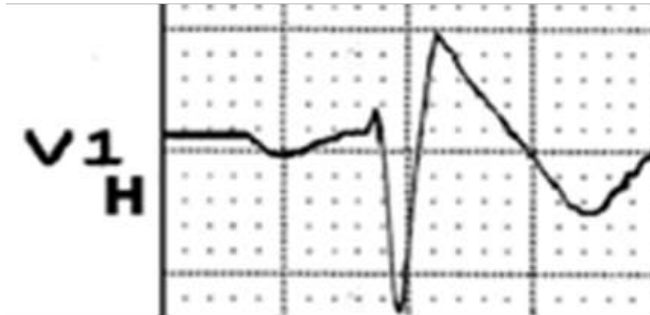
**Tipo 1:** elevación del punto J y segmento ST  $\geq 2$  mm (0,2 mV) convexo hacia arriba o rectilíneo oblicuo descendente en  $>1$  precordial derecha  $V_1$ - $V_3$  y seguido de onda T simétrica negativa espontáneo o por bloqueantes del canal de  $\text{Na}^+$ .

**Tipo 2:** elevación del punto J y ST  $\geq 2$  mm (0,2 mV) con apariencia de silla de montar y permanece por lo menos 1 mm sobre la línea isoeleétrica, seguida de onda T positiva o bifásica.

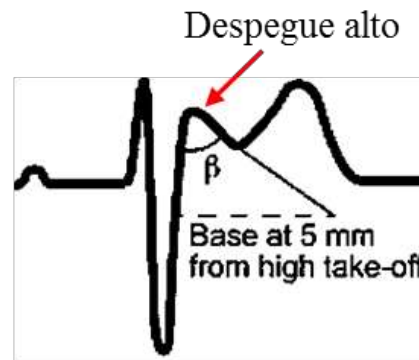
**Tipo 3:** elevación del punto J y ST  $< 1$  mm y con forma variable: tipo abovedado o con apariencia de silla de montar. En el tipo 3 la sección terminal del segmento ST nunca  $> 1$  mm sobre la línea isoeleétrica.

## Nueva clasificación ECG

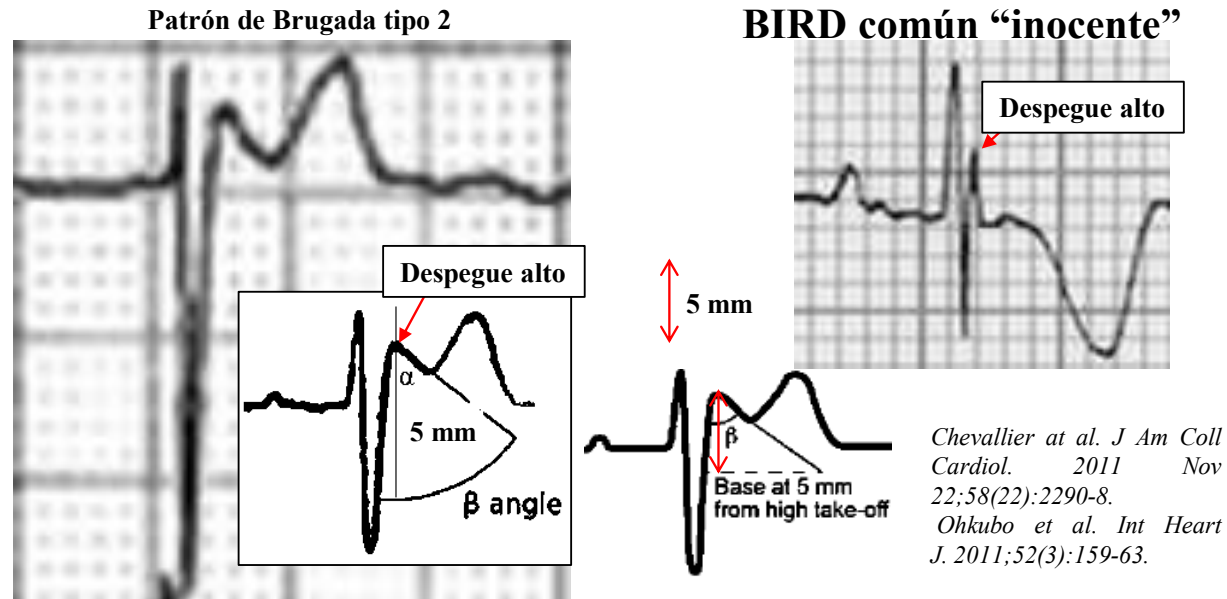
**Patrón Brugada tipo 1:** elevación del punto J y ST  $\geq 2$  mm, convexo hacia arriba o rectilíneo oblicuo descendente por onda T negativa en las precordiales derechas ( $V_1$ - $V_2$  o de  $V_1$  a  $V_3$ ) y/o precordiales derechas altas  $V_{1H}$ ,  $V_{2H}$  y  $V_{3H}$ .



**Patrón Brugada tipo 2:** presenta elevación ST con forma de silla de montar, con el ángulo formado por la rampa ascendente de la S y la descendente de la R' amplio (ángulo  $\beta$ ) habitualmente  $>58^\circ$  y la base del triángulo formado por la tangente a la rampa descendente de la R' a 5 mm del ápice de la R' (despegue alto), con duración de la base del triángulo de 5 mm.



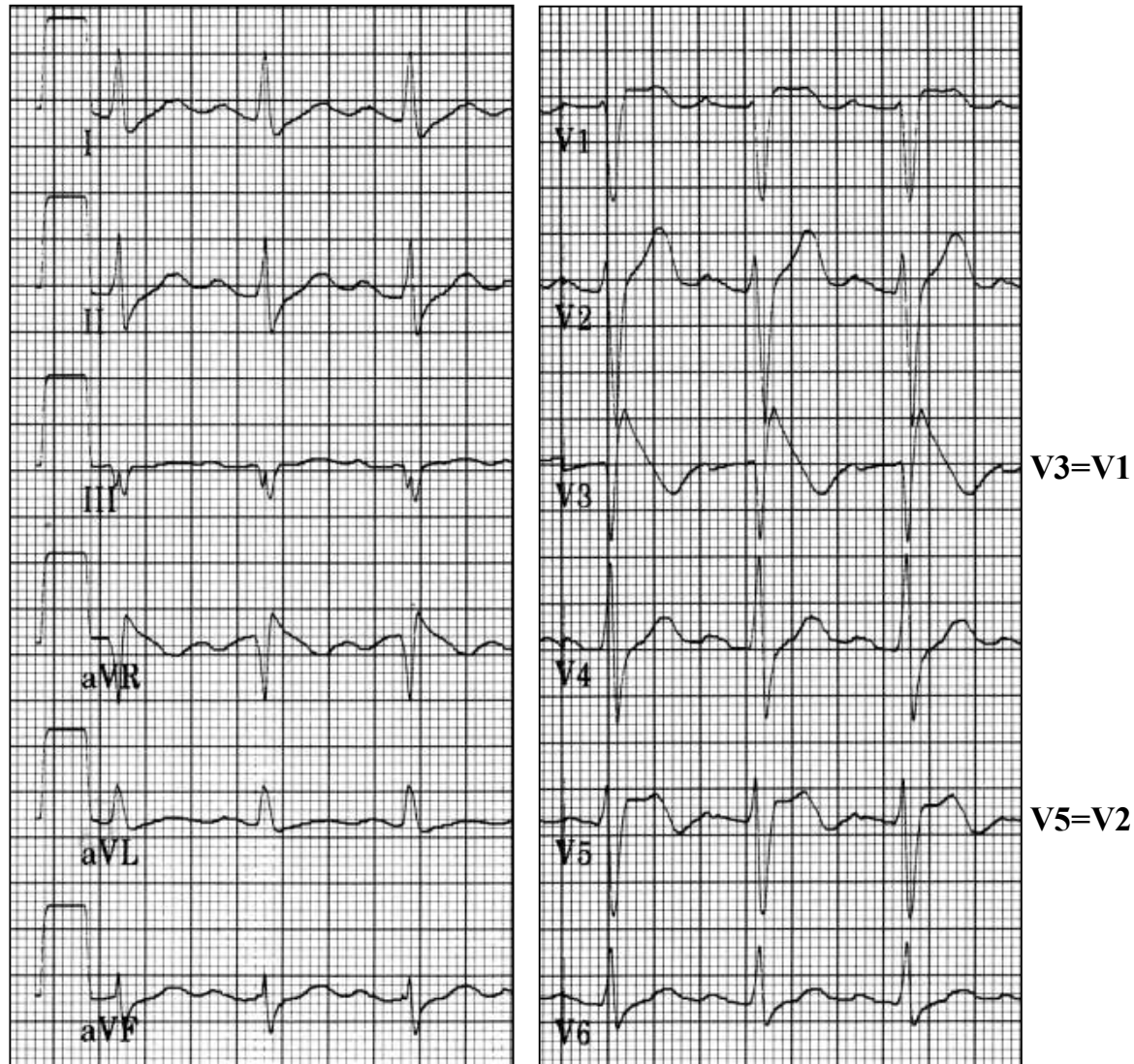
## Patrón de Brugada tipo 2 vs. BIRD común “inocente”



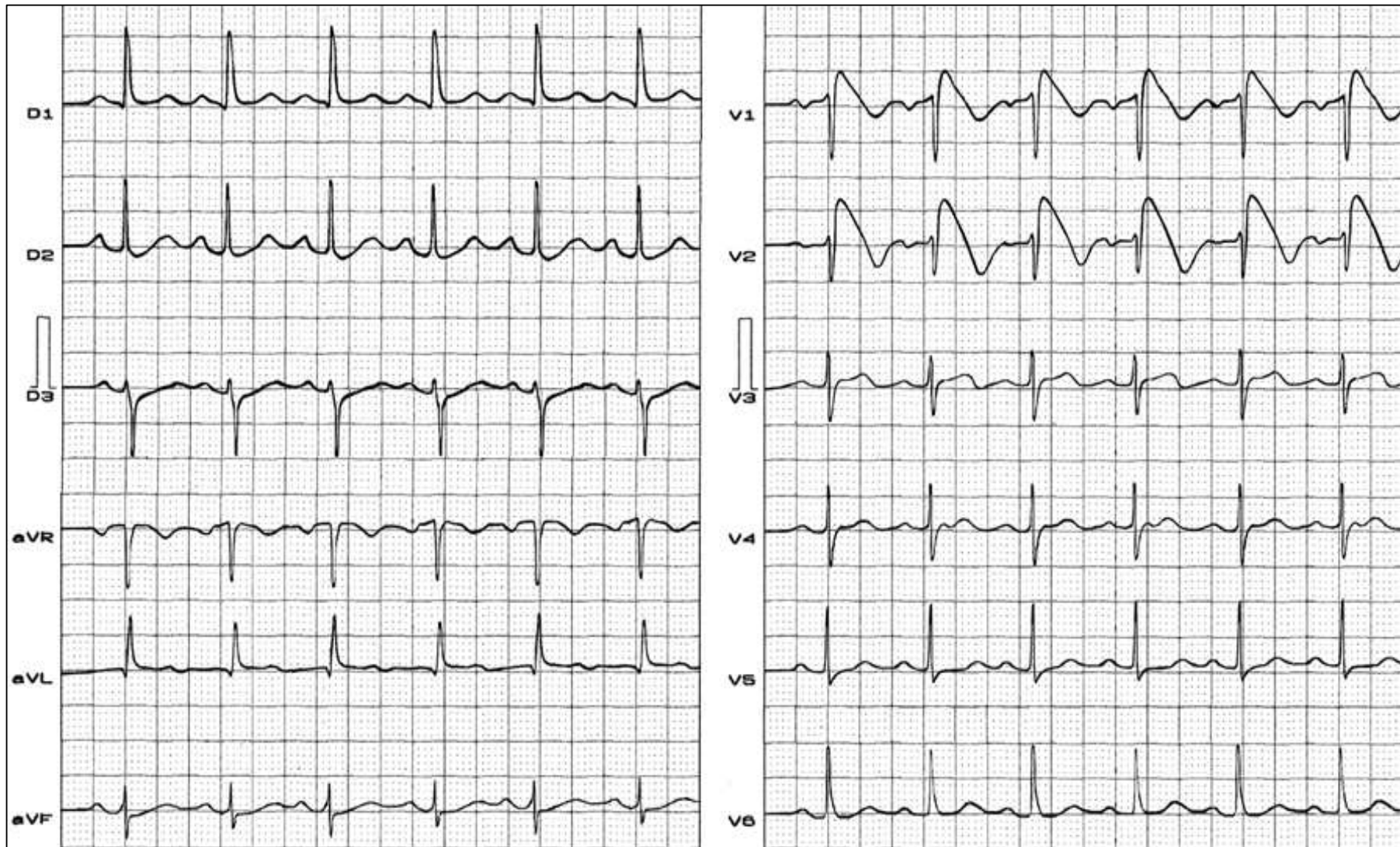
|                                                                 |                  |          |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|----------|
| Ángulo $\beta$                                                  | $> 58^\circ$     | Agudo    |
| Ángulo $\alpha$                                                 | Mayor            | Menor    |
| Onda T                                                          | Positivo o plano | Negativo |
| Duración de la base del triángulo desde el despegue alto a 5 mm | Mayor a 3,5 mm   | Mínimo   |
| Despegue alto                                                   | Amplio           | Agudo    |

## Patrón de Brugada tipo 1 típico luego de inyección de ajmalina (80 mg)

Nombre: BAAS; Edad: 53 años; Raza: caucásica; Peso: 95 Kg; Altura: 1,85 m; Sexo: Masc; Fecha: 17/06/2005.



**Nombre:** SJC; **Sexo:** Masc; **Edad:** 32 años; **Grupo étnico:** caucásico; **Peso:** 82 Kg; **Altura:** 1,76 m; **Fecha:** 01/09/2001

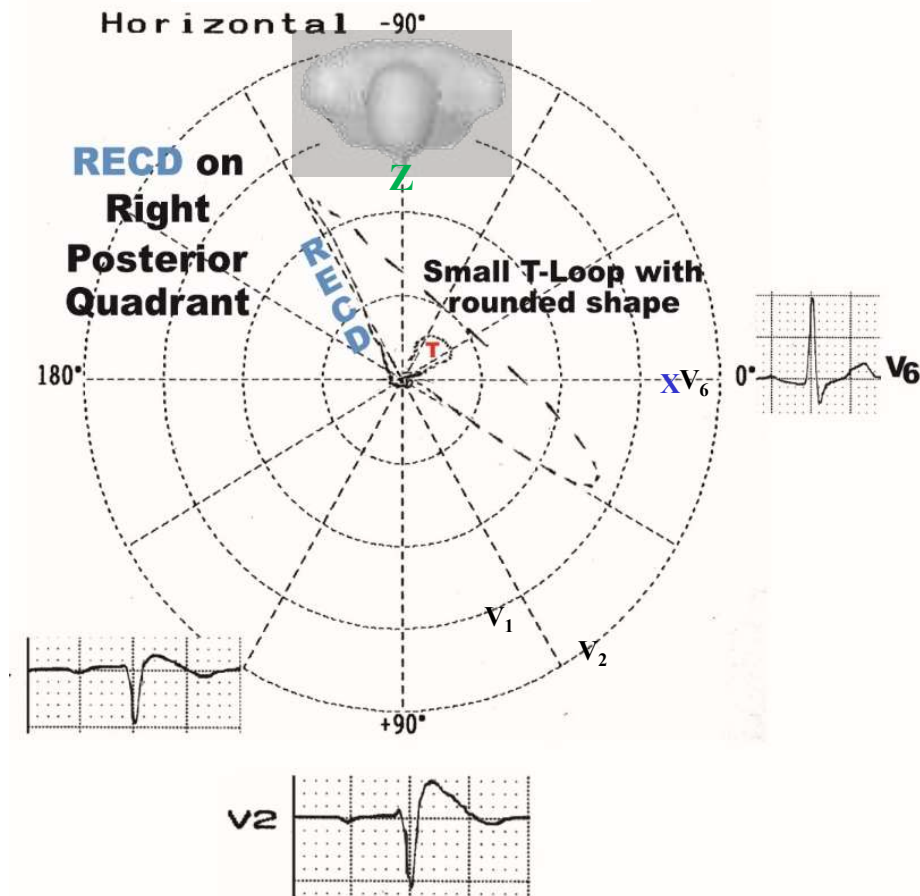


**Diagnóstico clínico:** Sintomático. Hombre joven con síndrome de Brugada.

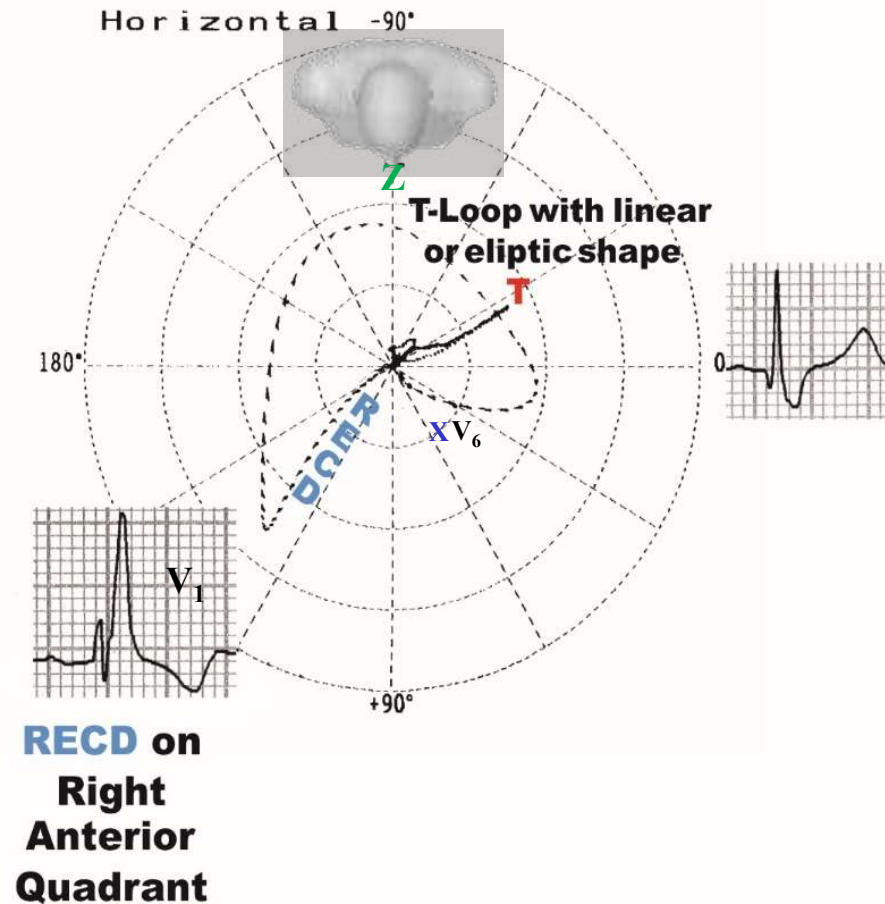
**Diagnóstico ECG:** Patrón de Brugada tipo 1 sin BRD.

## Correlación ECG/VCG en el plano horizontal

Patrón de Brugada tipo 1



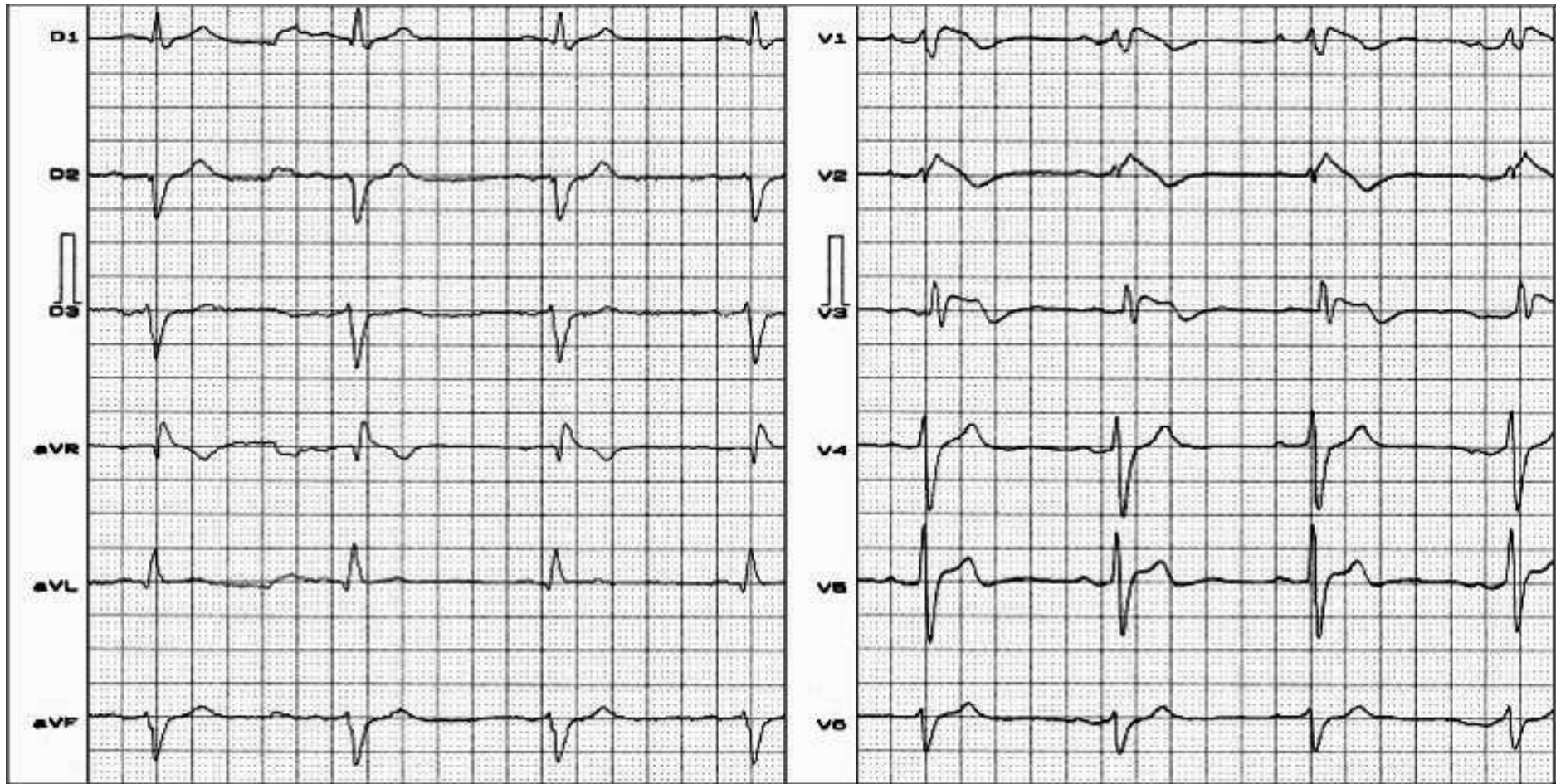
Patrón de BRD verdadero



RFC derecho en el cuadrante posterior derecho

(Pérez-Riera 2012)

**Nombre:** MK; **Edad:** 38 años; **Sexo:** Masc; **Grupo étnico:** asiático; **Peso:** 68 kg; **Altura:** 1,70 m



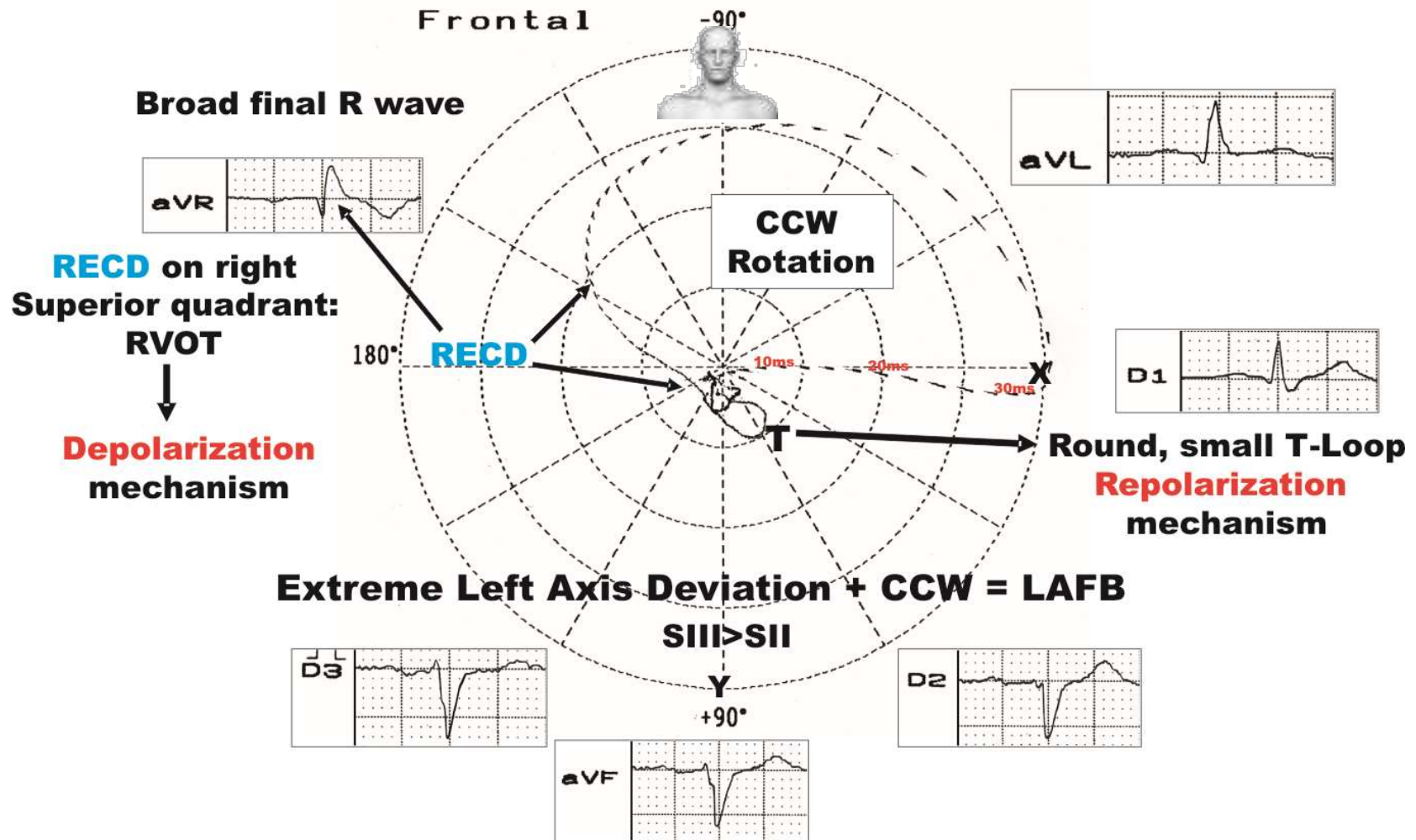
**Diagnóstico clínico:** Síncope. Antecedentes familiares positivos de MS en jóvenes ( $\leq 35$  años) en familiares de 1° grado. Investigación genética realizada: negativa.

**Diagnóstico ECG:** bradicardia sinusal (FC  $< 60$  lpm), patrón ECG de Brugada tipo 1, duración QRS prolongada, signo de aVR: onda R final de aVR  $> 3$  mm, fQRS en V1-V2.

Desvío extremo del eje a la izquierda: ¿BDASI? O ¿Bloqueo divisional superior derecho?

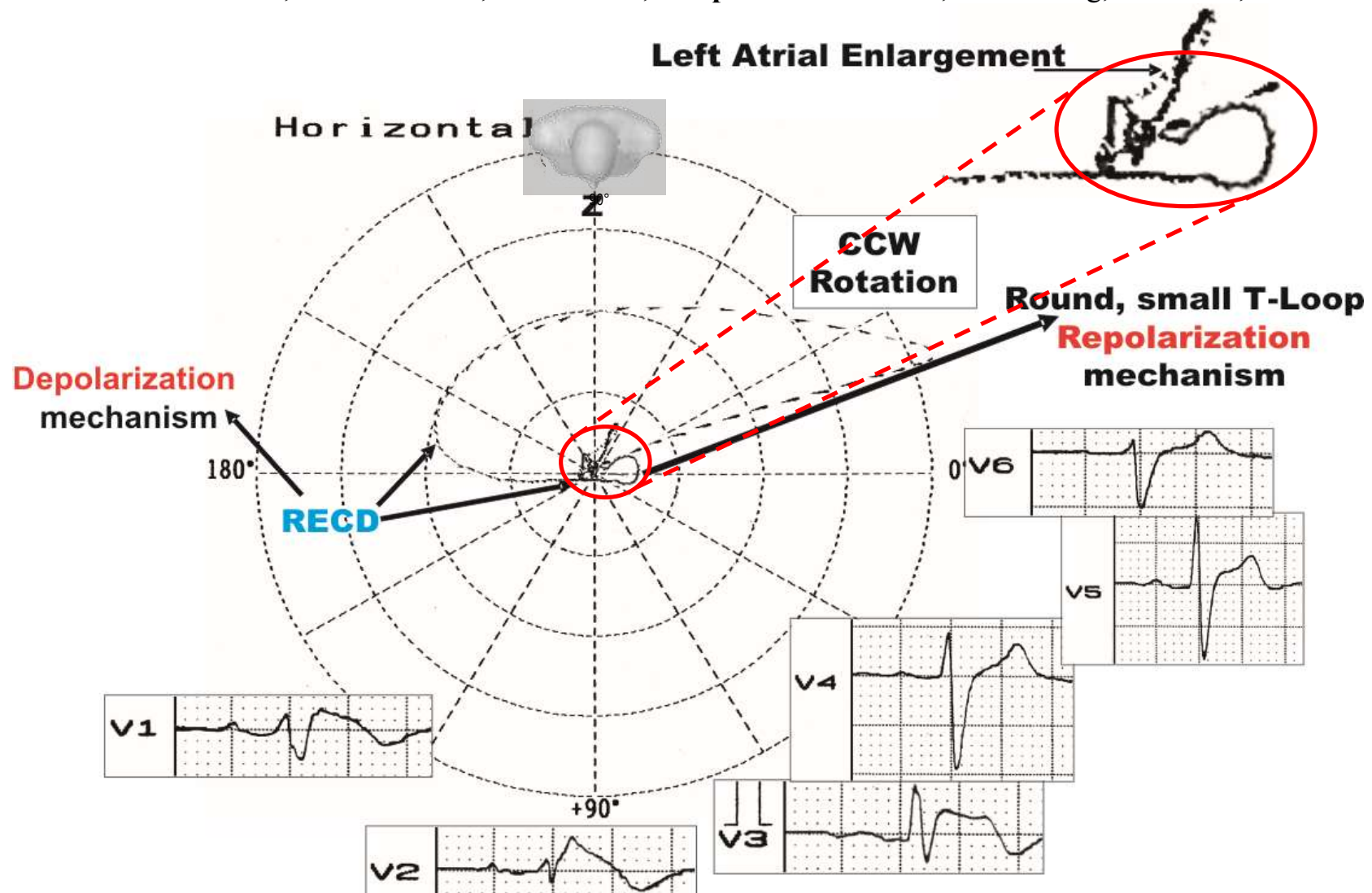
## Correlación ECG/VCG en el plano frontal

Nombre: MK; Edad: 38 años; Sexo: Masc; Grupo étnico: asiático; Peso: 68 kg; Altura: 1,70 m



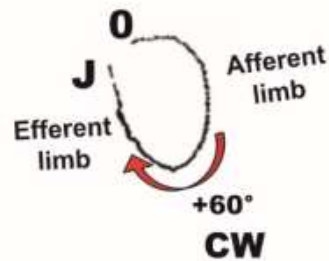
## Correlación ECG/VCG en el plano horizontal

Nombre: MK; Edad: 38 años; Sexo: Masc; Grupo étnico: asiático; Peso: 68 kg; Altura: 1,70 m.

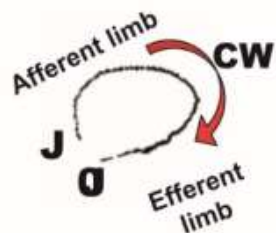


## T LOOPS CHARACTERISTICS IN ALL THREE GROUPS

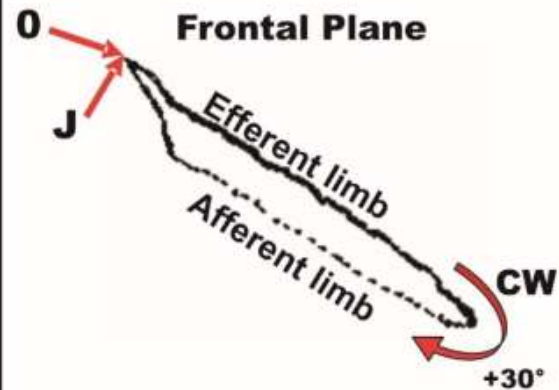
### GROUP I Type-1 Brugada ECG Pattern Frontal Plane



### Horizontal Plane



### GROUP II IRBBB

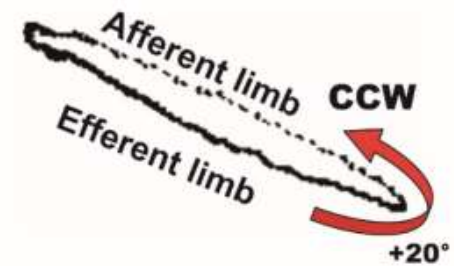


### Horizontal Plane

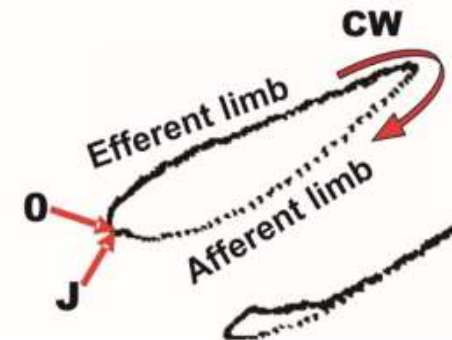


### GROUP III CRBBB

### Frontal Plane

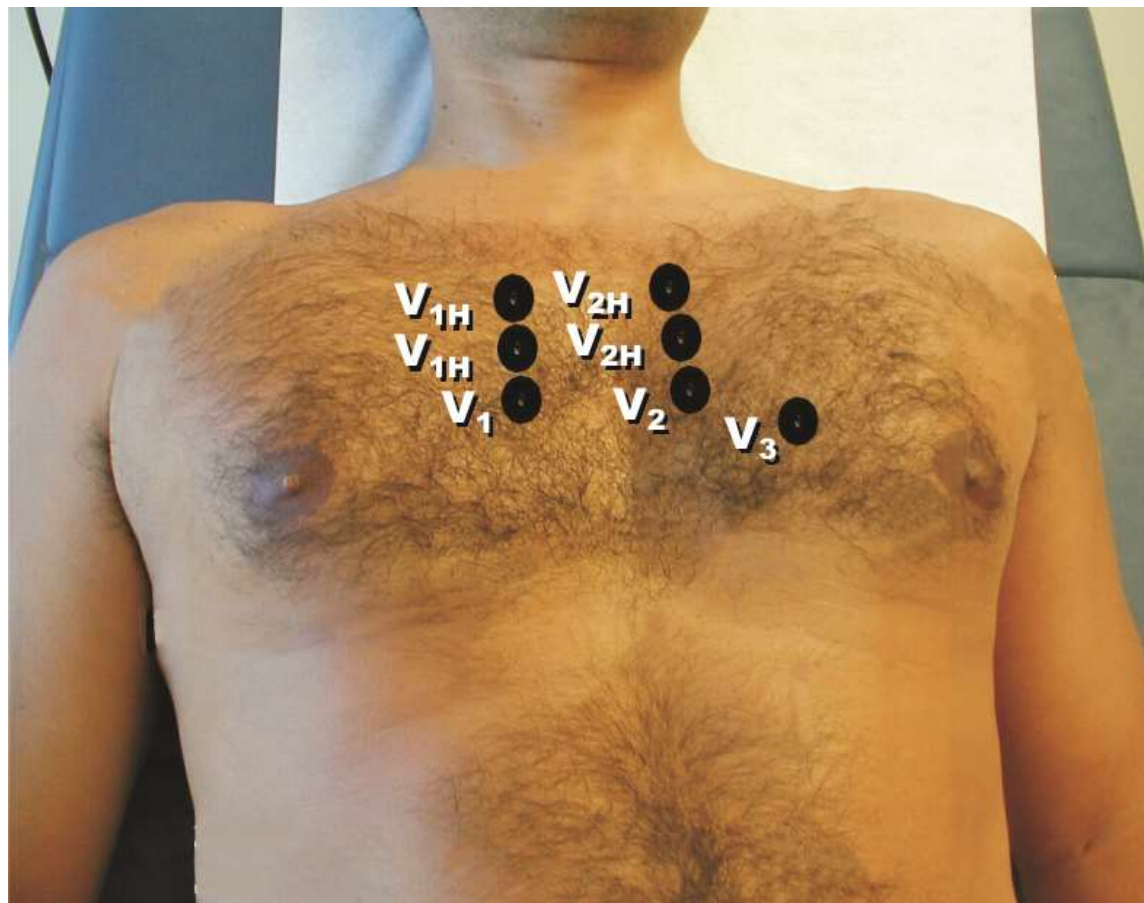


### Horizontal Plane



**CW:** Clockwise Rotation, **CCW** Counterclockwise Rotation

## Localización de las precordiales derechas y derivaciones paraesternales altas accesorias



V<sub>1</sub> – sobre el 4° espacio intercostal, justo a la derecha del esternón.

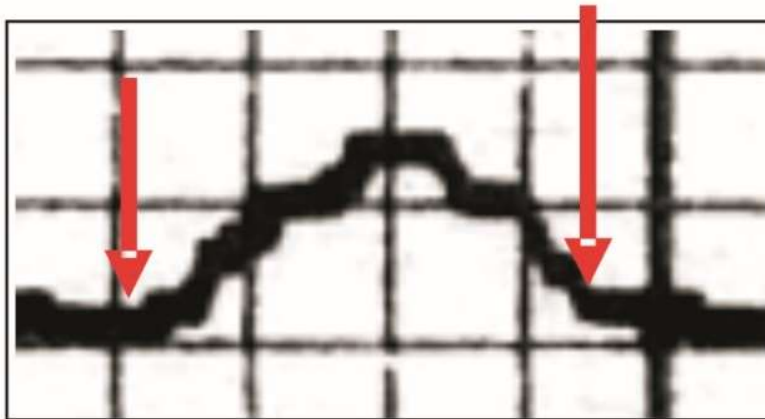
V<sub>2</sub> – sobre el 4° espacio intercostal, justo a la izquierda del esternón

V<sub>3</sub> – a medio camino entre V2 y V4.

V<sub>1H</sub> – sobre el 3° o 2° espacio intercostal, justo a la derecha del esternón.

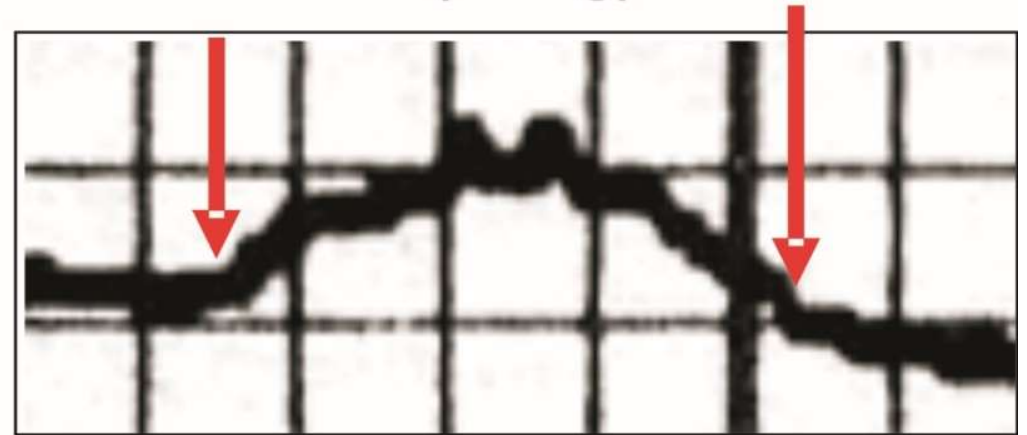
V<sub>2H</sub> – sobre el 3° o 2° espacio intercostal, justo a la izquierda del esternón.

## BEFORE ECG AJMALINE INJECTION



**P DURATION:** 135ms  
**P VOLTAGE:** 1.2mm  
**P AXIS:** +53°

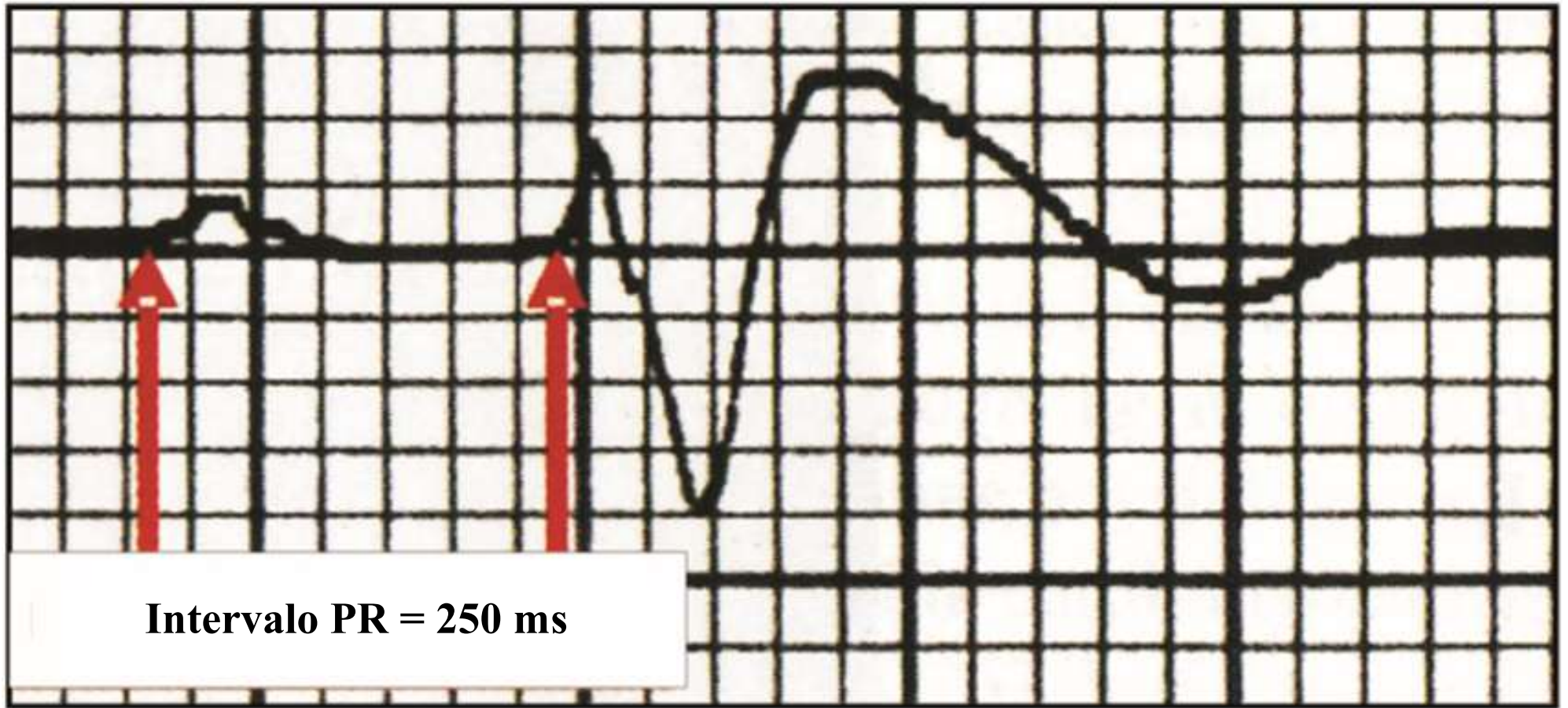
## AFTER ECG AJMALINE (50mg) INJECTION



**P DURATION:** 160ms  
**P VOLTAGE:** 1mm  
**P AXIS:** +65°

El trazado muestra la onda P en un paciente con SBr y mutación SNC5A positiva realizado antes e inmediatamente después de prueba con ajmalina (1 mg/kg). La duración de la onda P (Pd) antes de la inyección está prolongada (Pd=135 ms). Luego de la administración de la droga aumenta más (Pd=162 ms). Estos trastornos dromotrópicos auriculares pueden ser el sustrato de taquicardias auriculares reentrantes como la FA.

V<sub>1</sub>



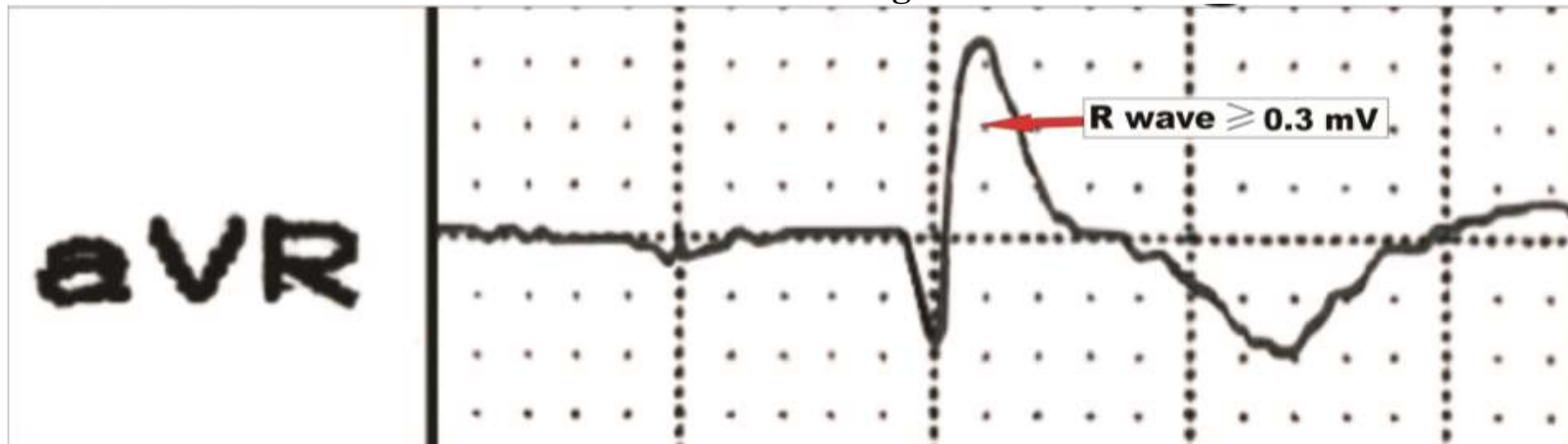
**Intervalo PR = 250 ms**

La figura muestra un trazado de un paciente sintomático con síndrome de Brugada luego de inyección intravenosa de ajmalina. Bloqueo AV de 1° grado (intervalo PR = 216 ms) y patrón ECG de Brugada tipo 1 en V<sub>1</sub> (prueba positiva).

En el SBr el intervalo PR del ECG y el electrograma del haz de His en aproximadamente el 50% de los casos son prolongados, incluso a veces alcanzando valores de 100 ms. Esta prolongación del intervalo PR se observa predominantemente en casos en los que la mutación genética SCN5A puede probarse (portadores). La presencia de intervalo HV prolongado es posible en electrograma del haz de His por la existencia de bloqueo intrahisiano o infrahisiano.

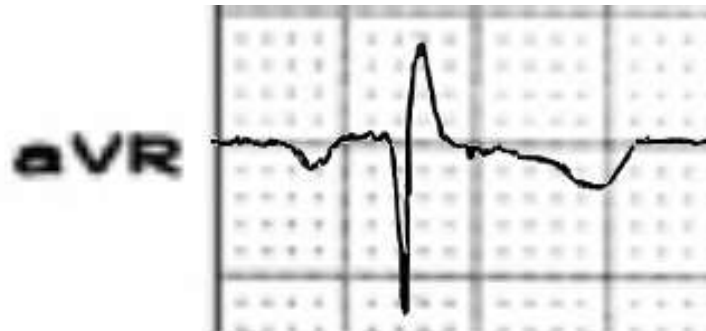
La prolongación PR consecuente a división o prolongación HV es considerada otro marcador de riesgo ECG.

### El signo de aVR

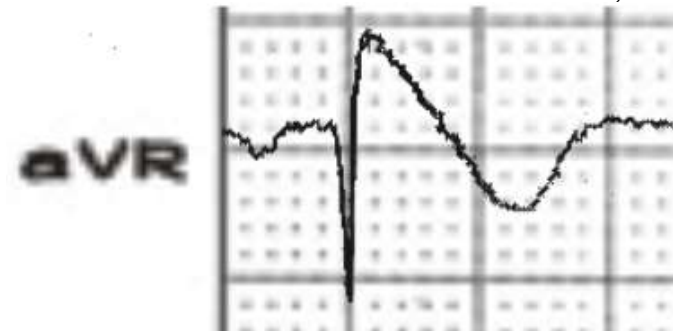


**Signo aVR: onda R final de aVR  $>3$  mm**

**A Fecha:** Viernes, 30 de septiembre, 2011.



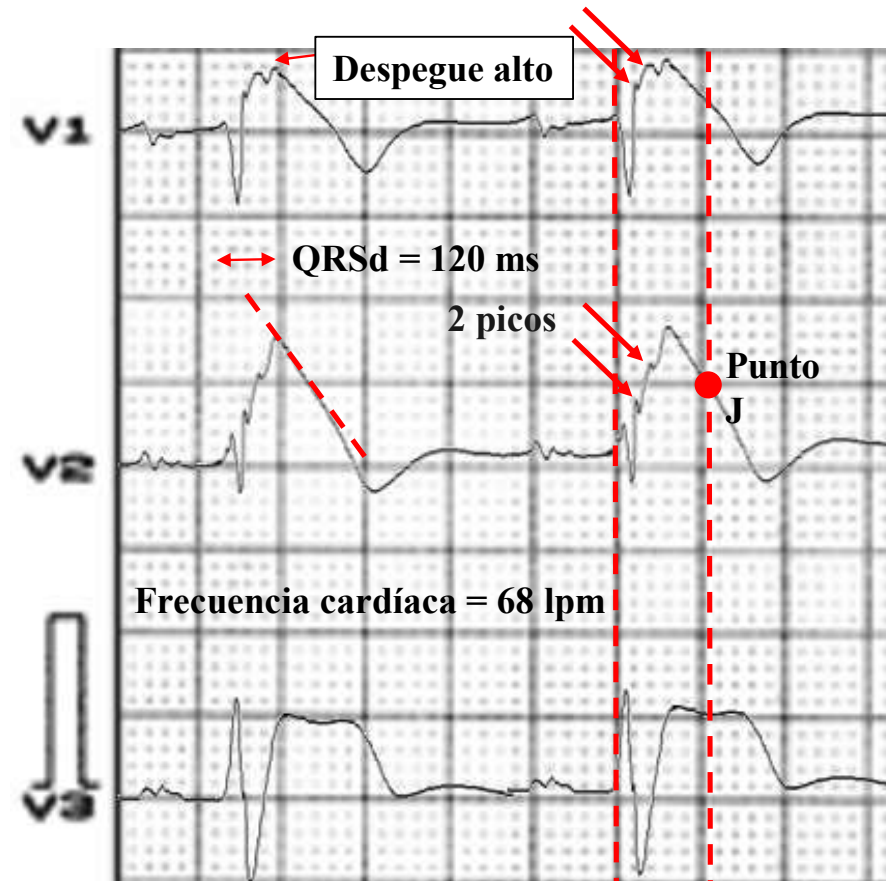
**B Fecha:** Martes 4 de octubre, 2011.



### Onda R terminal amplia del complejo QRS en aVR

Signo aVR: presencia de onda R final prominente en aVR; onda R  $\geq 3$  mm o R/q  $\geq 0,75$  en aVR (signo de aVR). Conducción lenta en el TSVD puede contribuir a la inducción de FV por estimulación ventricular programada.

## QRS fragmentado en el síndrome de Brugada

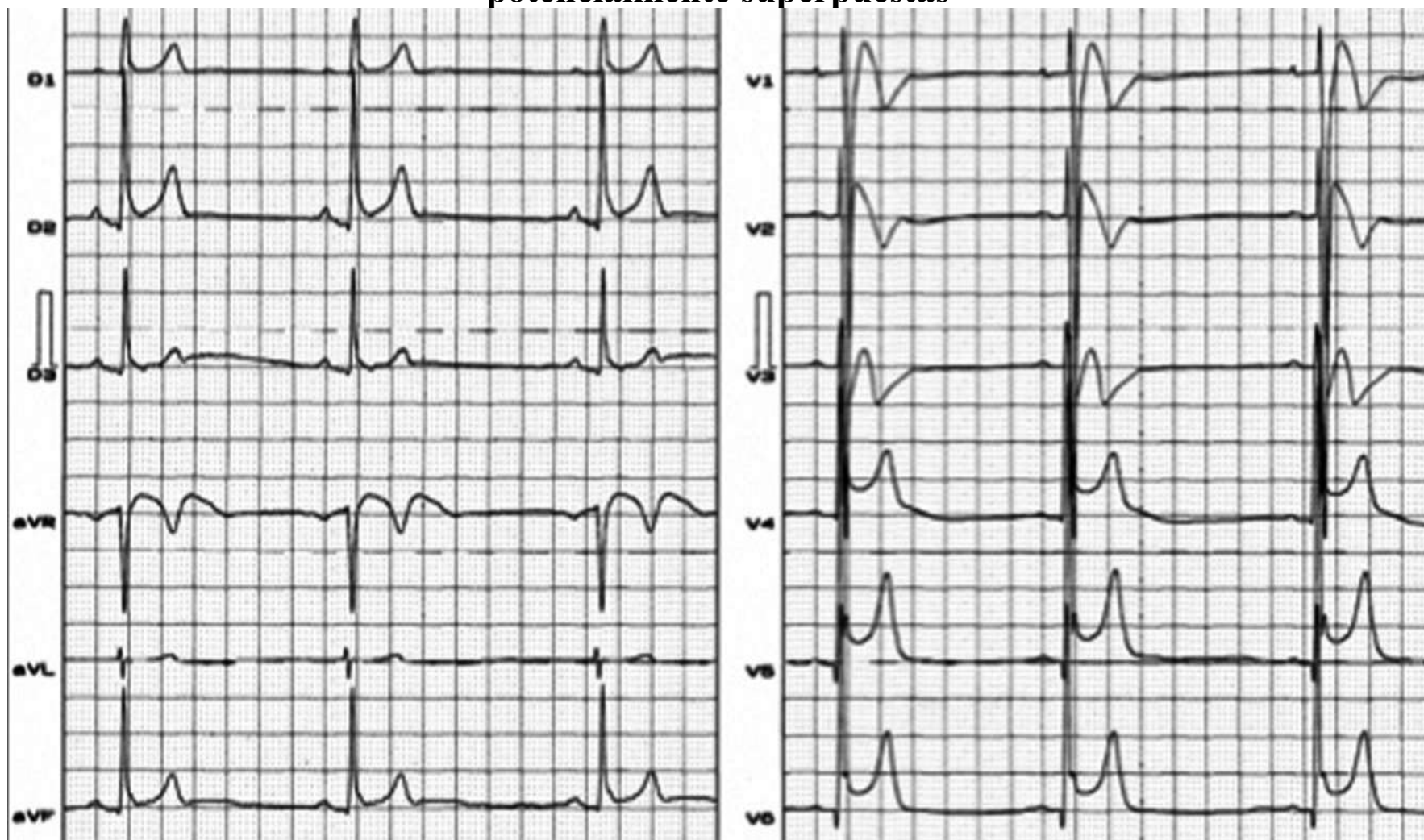


Se observan dos picos en la fase 0 de la onda S en V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub>.

Las líneas de puntos muestran el inicio y fin del complejo QRS

Complejo QRS fragmentado amplio en un paciente asiático de 35 años con SBr. El f-QRS parece ser un marcador del sustrato de FV espontánea en el SBr y predice pacientes en alto riesgo de síncope. Es una anomalía de conducción dentro del complejo QRS.

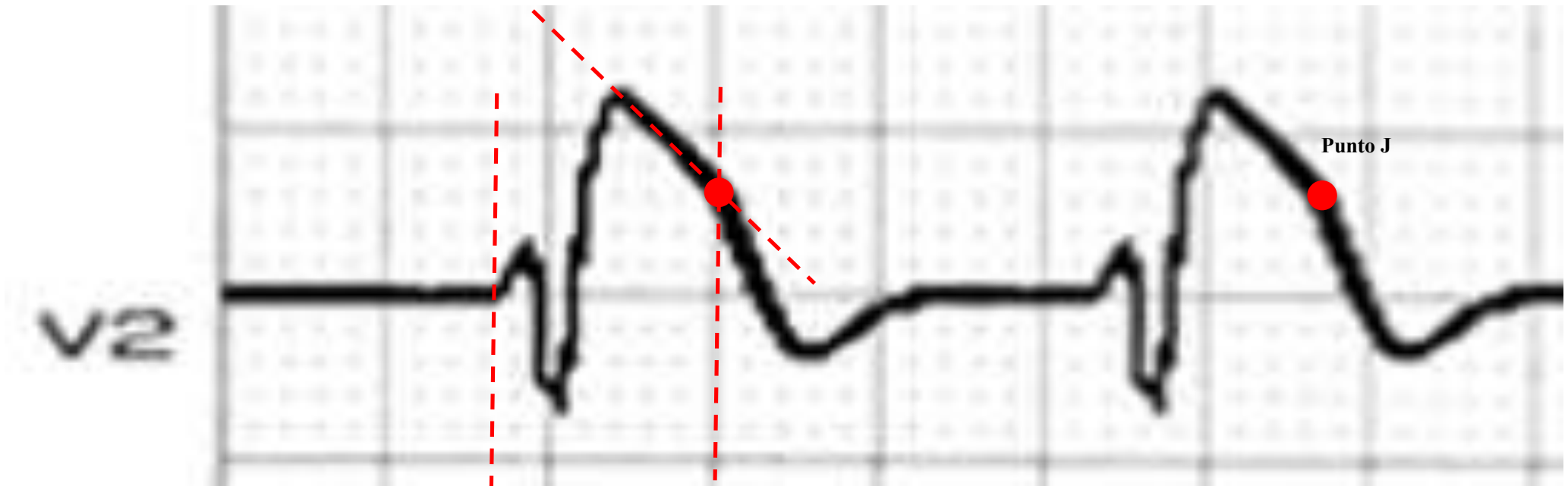
## Patrón de repolarización precoz coexistente con síndrome de Brugada: reconocimiento de entidades potencialmente superpuestas



Coexistencia de ECG que muestra patrón de repolarización precoz concomitante en las derivaciones laterales inferiores asociadas con patrón de Brugada tipo 1 en jugador de fútbol joven y caucásico.

**Duración QRS prolongada medida en II o V2  $\geq 120$  ms**

FC = 83 lpm



**Las líneas de puntos verticales muestran inicio y fin del complejo QRS en V2.  
En este caso QRSd = 165 ms. Es un marcador ECG de eventos.**



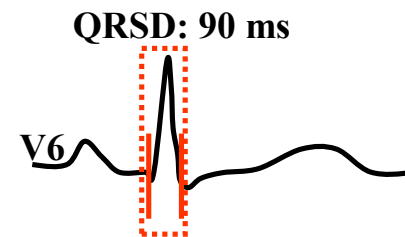
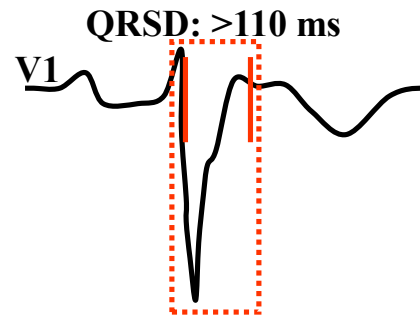
**Aumento en la duración del complejo QRS ( $>110^\circ$ ) en las precordiales derechas en ausencia de BCRD: bloqueo parietal**

I: Inicio del complejo QRS

II: Fin del complejo QRS en V4-V6

III: Fin del complejo QRS en V1-V3

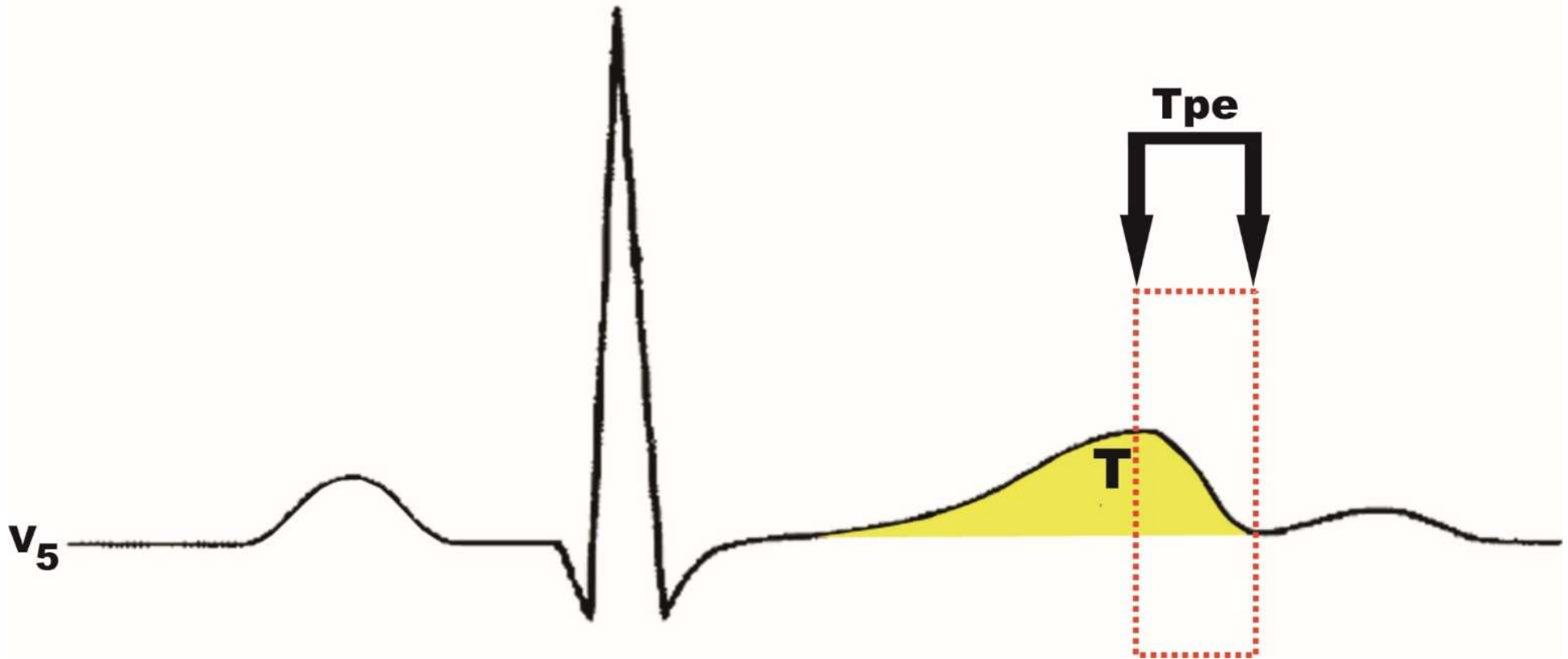
QRSD de  $V1+V2+V3 / V4, V5, V6 \geq 1,2$ . Esta característica es considerada típica de M/DAVD, pero también se observa en el SBr.



50 mm/s 20 mm/mV

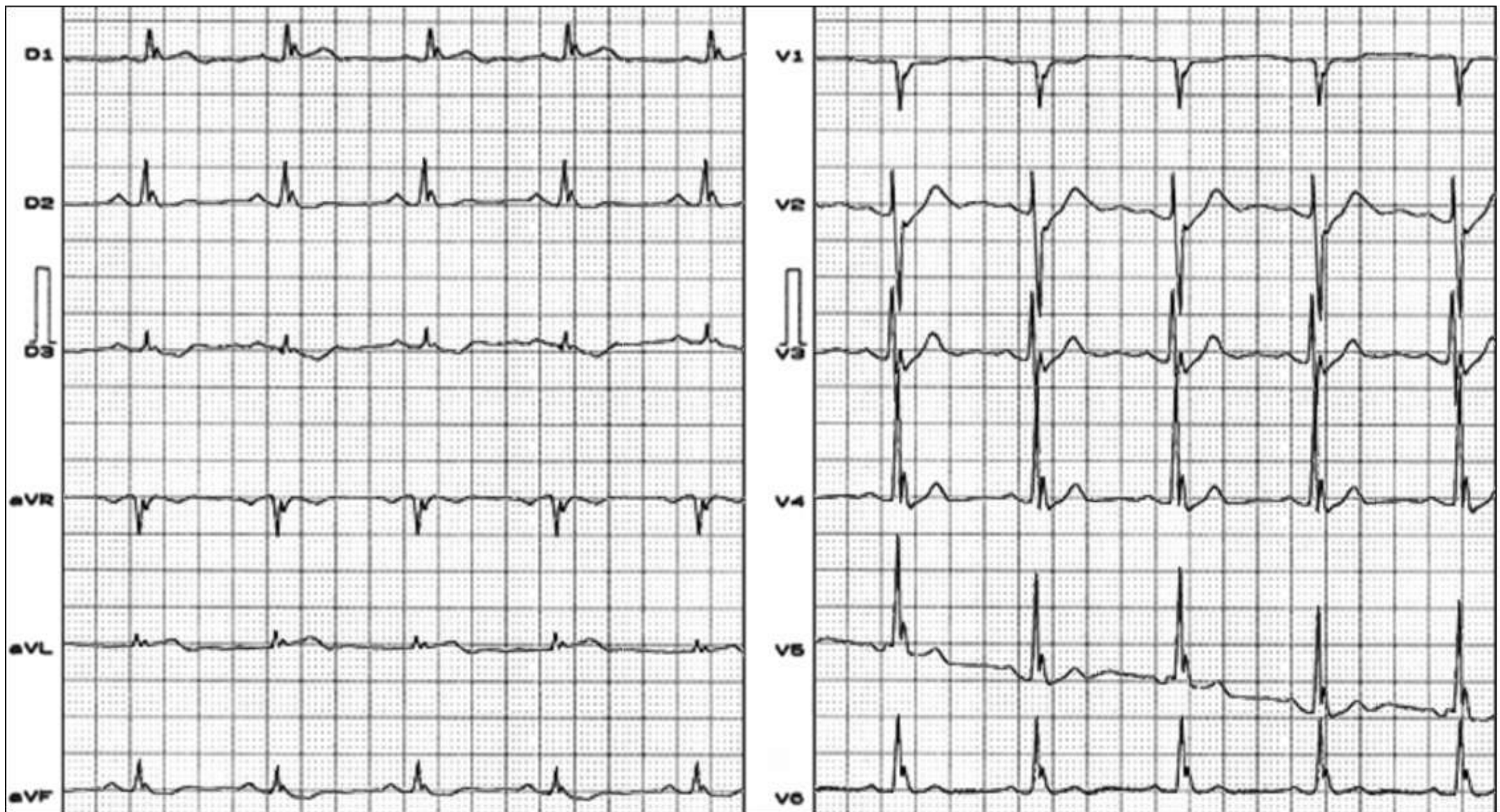
## Prolongación de $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ y dispersión de $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$

El valor normal del intervalo pico de T/fin de T (Tpe) es de 94 ms en hombres y 92 en mujeres cuando se mide en  $V_5$ . La prolongación de Tpe a valores  $\geq 120$  ms se asocia a una mayor cantidad de eventos en portadores de SBr.

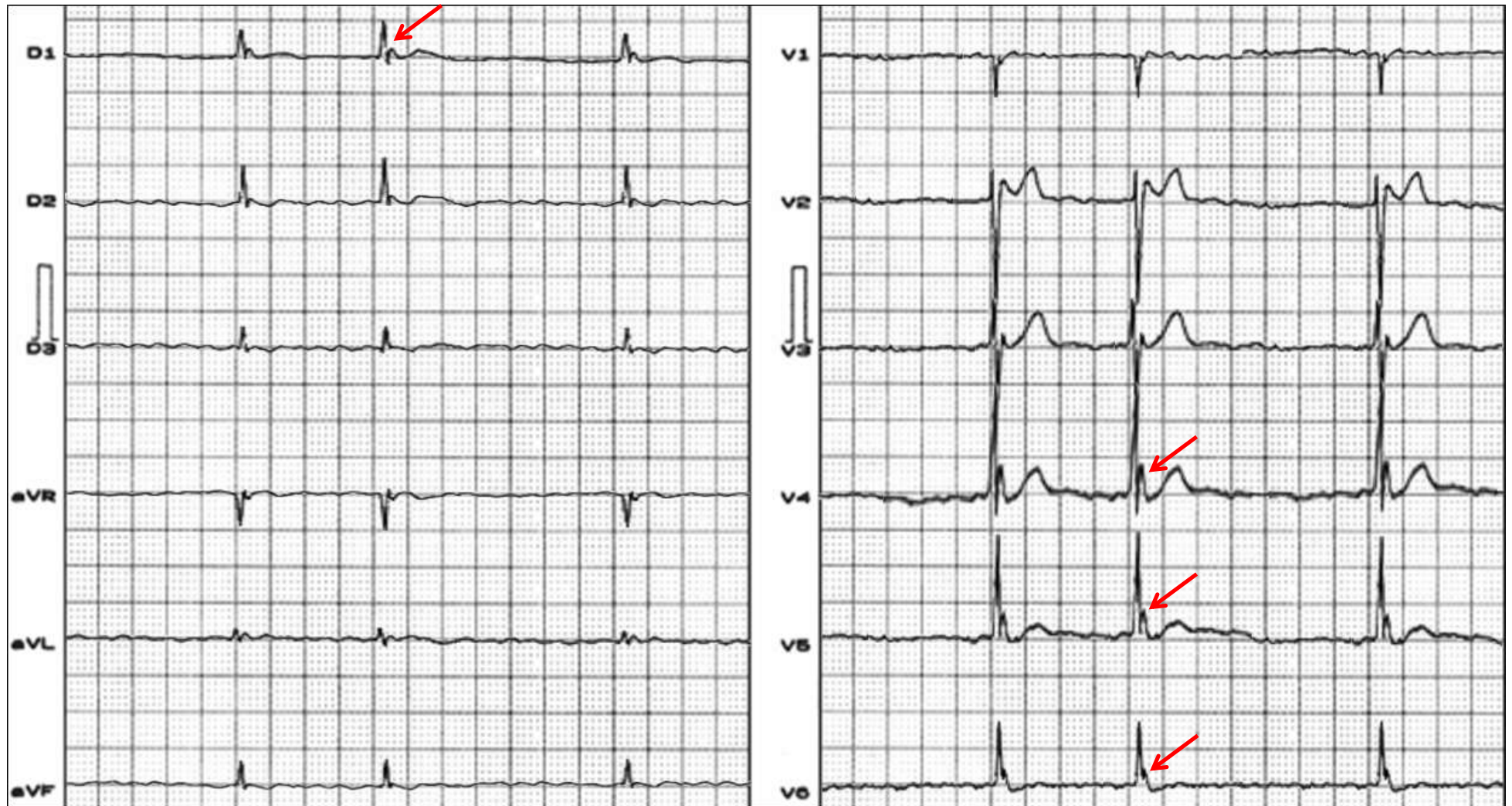


Intervalo desde el ápice al fin de la onda T (intervalo pico de T-fin de T o Tpe). El Tpe puede corresponder a dispersión transmural de repolarización y en consecuencia, la amplificación de este intervalo se asocia a arritmias ventriculares malignas.

## Onda J de ritmo sinusal en las derivaciones ánterolaterales e inferiores sin elevación ST



**El paciente durante onda J de fibrilación auricular en las derivaciones ánterolaterales sin elevación ST y patrón de Brugada tipo 2 en V2**



Realizamos la prueba de ajmalina intravenosa. Ver la diapositiva siguiente.

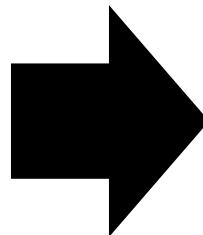
**Antes de ajmalina**



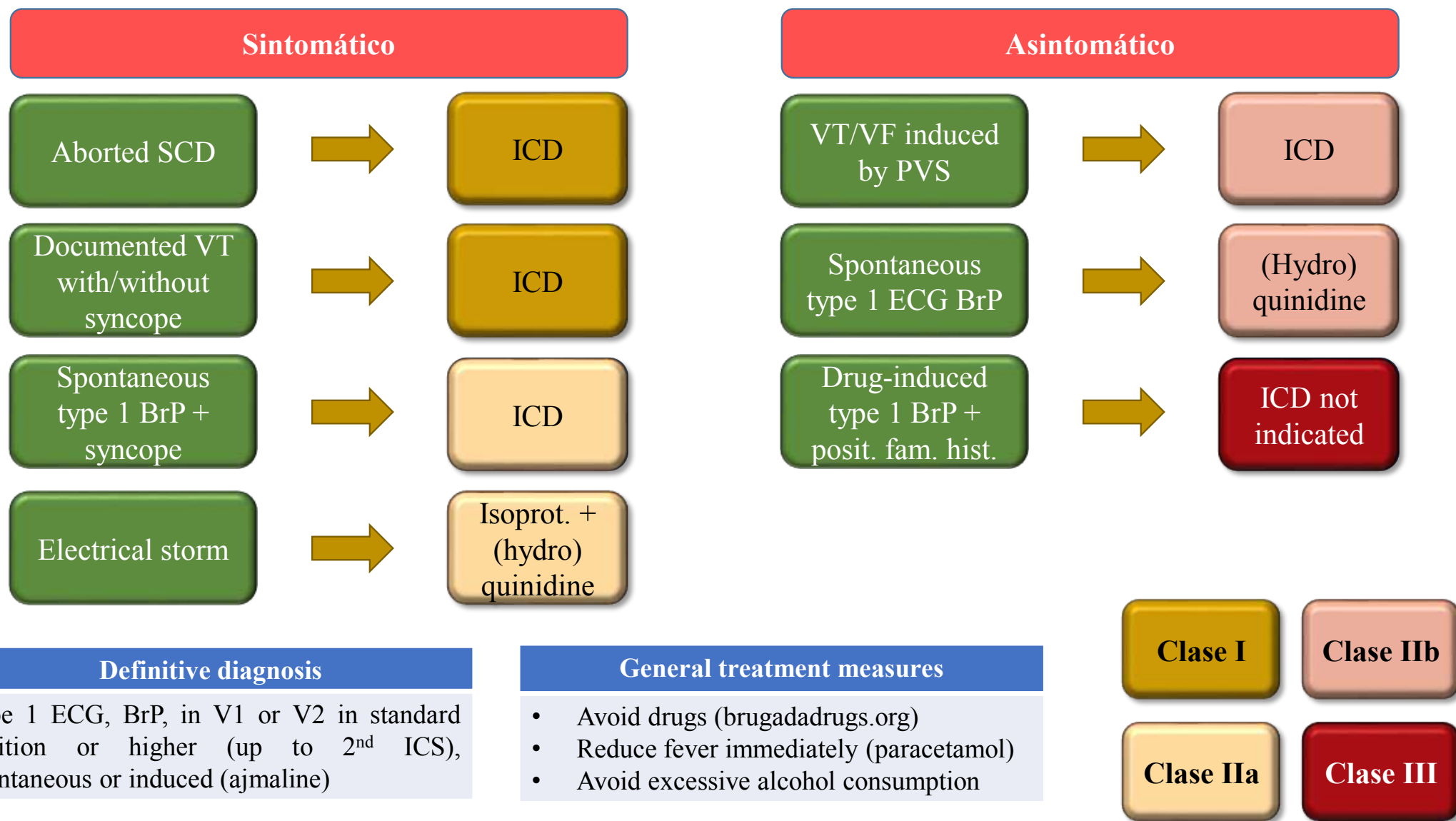
**Luego de ajmalina**



**Prueba positiva**



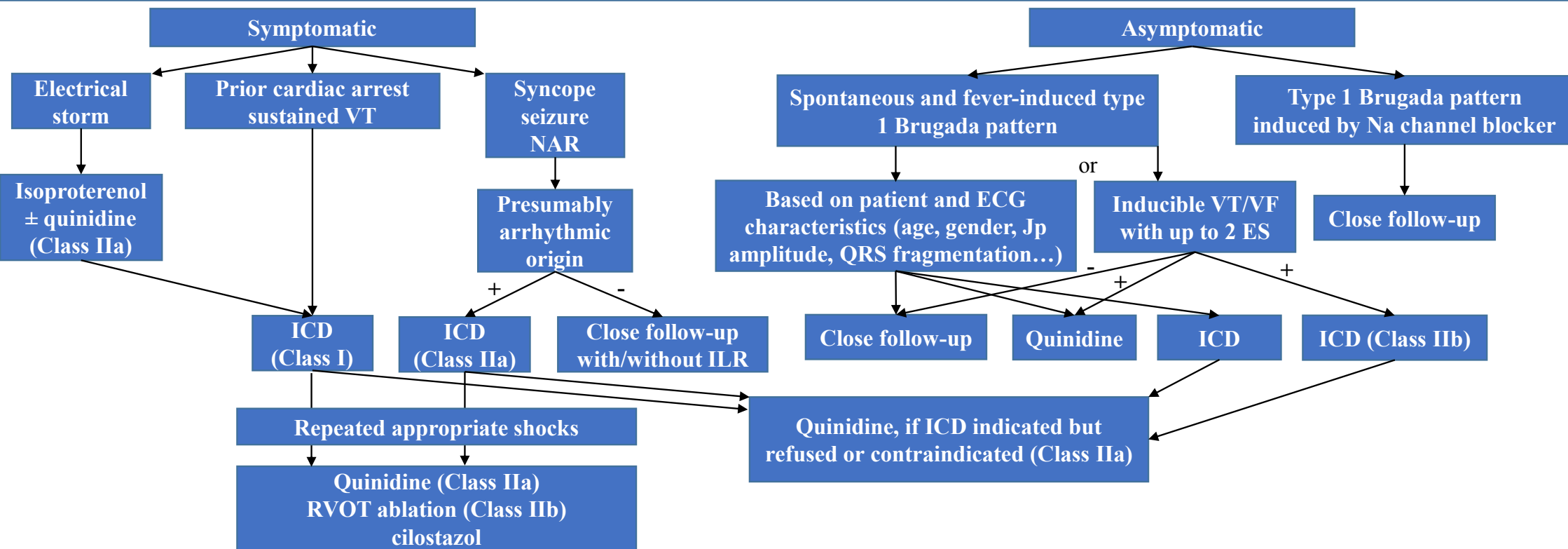
## Algoritmo para diagnóstico, estratificación de riesgo, y tratamiento de la síndrome de Brugada



**Indication for therapy of patients with BrS. Recommendations with class designation are taken from Priori et al ([Antzelevitch 2016](#)). Recommendations without class designation are derived from unanimous consensus of the authors**

### Type 1 Brugada pattern

- Avoid drugs that may induce or aggravate ST segment elevation in right precordial leads ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org))
- Avoid cocaine and excessive alcohol intake
- Immediately treat fever with antipyretic drugs (Class I)



ES: extra stimulus at right ventricular apex; ICD: implantable cardioverter defibrillator; ILR: implantable loop recorder; NAR: nocturnal agonal respiration; RVOT: right ventricular outflow tract; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia

## Síndrome de QT prolongado congénito

**Concepto:** Síndrome raro, heredofamiliar y autosómico (hay casos esporádicos aislados y no familiares), genéticamente heterogéneos, causados por mutaciones en los genes que codifican los canales sarcolémicos de potasio o sodio (canalopatías), que causan su disfunción y así prolongan la repolarización ventricular, que a su vez predispone la aparición de una modalidad especial de taquicardia ventricular polimórfica o maligna atípica, conocida como Torsade de Pointes (TdP) que pueden causar síncope y posiblemente degenerar en FV y muerte súbita (MS).

**Historia:** Síncope inexplicable; el síncope durante ejercicio en pacientes pediátricos debe considerarse maligno hasta comprobar lo contrario; mareos, palpitaciones o dolor torácico, MS en niños o adultos jóvenes.

1) TV muy rápida o TdP con hipotensión; 2) FA o aleteo auricular con una alta frecuencia de respuesta ventricular en el WPW; 3) bloqueo AV; 4) Paro sinusal.

**Desencadenantes:**

1. Ejercicio, especialmente la natación en la variante LQT1
2. Emoción o estrés y ruidos: LQT2
3. Eventos durante el sueño o en reposo: LQT3.

**Antecedentes familiares:** muerte súbita precoz en familiares de primer grado. Muerte súbita precoz sin explicación.

**ECG:** Intervalo QT prolongado y Torsade de Pointes (TdP), onda T con muescas, baja FC para la edad, historia familiar de mareos o sordera.

¿Cómo debemos proceder para leer el ECG cuando hay sospecha de SQTL?

1. No realizar la medición de intervalos y ondas por el método informático.
2. Realizar una revisión independiente del ECG.
3. La medición del intervalo QT debe ser realizada por un cardiólogo experto.
4. El cardiólogo general, ante la sospecha de SQTL, debe derivar al paciente a un colega familiarizado con el síndrome para realizar una evaluación cardiológica.

**Base genética del síndrome de Romano-Ward: tipos, locus cromosómico, mutación y canal iónico afectado (las principales variantes en color rojo)**

| Tipo de SQT                 | Locus cromosómico | Mutación genética                                         | Canal iónico afectado                                             |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| LQT1 (60%)                  | 11p15.5           | KVLQT1 (KCNQ1)<br>(heterocigoto)                          | Canal lento rectificador de salida de potasio (I <sub>Ks</sub> )  |
| LQT2 (35%)                  | 7q35-36           | HERG                                                      | Canal rápido rectificador de salida de potasio (I <sub>Kr</sub> ) |
| LQT3 (< 1%)                 | 3p21-24           | SCN5A                                                     | Canal de sodio rápido (I <sub>Na<sup>+</sup></sub> )              |
| LQT4                        | 4q25-27           | ?                                                         | ?                                                                 |
| LQT5                        | 21q22.1-22.2      | KCNE1 (heterocigoto) síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. | Canal lento rectificador de salida de potasio (I <sub>Ks</sub> )  |
| LQT6                        | 21q22.1-22.2      | MiRP1                                                     | Canal rápido rectificador de salida de potasio (I <sub>Kr</sub> ) |
| LQT7                        | 17                | KCNJ2                                                     | Asociado a síndrome de Andersen-Tawil (ATS1) (I <sub>K1</sub> )   |
| LQT8<br>Síndrome de Timothy | 12p13.3           | CACNA1C Cav1.2                                            | LTCC: canal de calcio tipo L                                      |
| LQT9                        | 3p25              | CAV3                                                      | Corriente tardía de entrada de Na <sup>+</sup> en fase 2          |
| LQT10                       | 11q23             | SCN4B                                                     | Influjo prolongado de Na <sup>+</sup>                             |
| LQT11                       | 7q21-q22          | AKAP9                                                     | I <sub>ks</sub>                                                   |
| LQT12                       | 22q11.2           | SNTA1                                                     | I <sub>Na<sup>+</sup></sub>                                       |
| LQT13                       | 11q24             | KCNJ5                                                     | I <sub>kACTH</sub> I <sub>K1</sub>                                |

## Base genética del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen

| Tipo de SQT          | Locus cromosómico   | Mutación genética              | Canal iónico afectado                                         |
|----------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| JLN1<br>(LQT1) (90%) | 11p15.5 (LQT1)      | KVLQT1 (KCNQ1)<br>(homocigoto) | Canal lento rectificador de salida<br>de potasio ( $I_{Ks}$ ) |
| JLN2<br>(LQT5) (10%) | 21q22.1-22.2 (LQT5) | KCNE1<br>(homocigoto)          | Canal lento rectificador de salida<br>de potasio ( $I_{Ks}$ ) |

El diagnóstico de síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLNS) se establece en forma definitiva en individuos con lo siguiente:

- Sordera neurosensorial congénita
- Intervalo QT prolongado (>500 ms, promedio 550 ms), con frecuencia se manifiesta como un síncope, provocado por emoción o ejercicio.
- Presencia de variantes patogénicas bialélicas en *KCNQ1* o *KCNE1* (*LQT1* y *LQT5*).
- **Pérdida de audición:** La sordera es congénita, bilateral, profunda y neurosensorial.
- Prolongación de QTc en el JLNS; especialmente cuando es grave parece asociarse a un riesgo aumentado de muerte en la infancia (SIDS)

Prevalencia del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen en niños de entre 4 y 15 años en Inglaterra, Gales e Irlanda entre 1,6 y 6 por millón.

**Criterios diagnósticos de síndrome de QT prolongado (modificado de Schwartz y cols. [1993])**

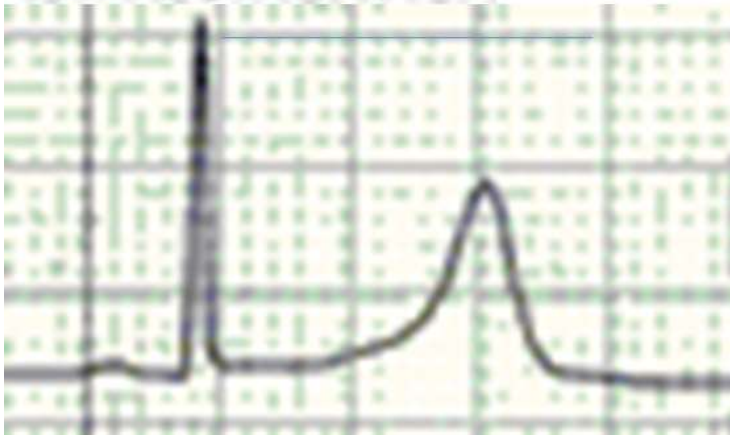
|                                                             | Puntos |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Hallazgos ECG</b>                                        |        |
| QTc $\geq$ 480 ms                                           | 3      |
| QTc entre 460-470 ms                                        | 2      |
| QTc = 450 (hombres)                                         | 1      |
| Torsade de Pointes                                          | 2      |
| Onda T alternante                                           | 2      |
| Onda T con muesca en tres derivaciones                      | 1      |
| Baja FC para la edad                                        | 0,5    |
| <b>Historia clínica</b>                                     |        |
| Síncope con estrés                                          | 2      |
| Síncope sin estrés                                          | 1      |
| Sordera congénita                                           | 0,5    |
| <b>Historia familiar</b>                                    |        |
| Familiares sin SQTL definitivo                              | 1      |
| MS inexplicable con menos de 30 años en familiares directos | 0,5    |

Una baja probabilidad de SQTL se define por un puntaje SQTL  $\leq$ 1 punto; una probabilidad intermedia de SQTL se define por un puntaje SQTL de 2 a 3 puntos;  $\geq$ 4 puntos, alta probabilidad de SQTL.

## Características de la variante LQT1 o defecto $kvLQT1$



Normal (QT = 390 ms)



60% del total

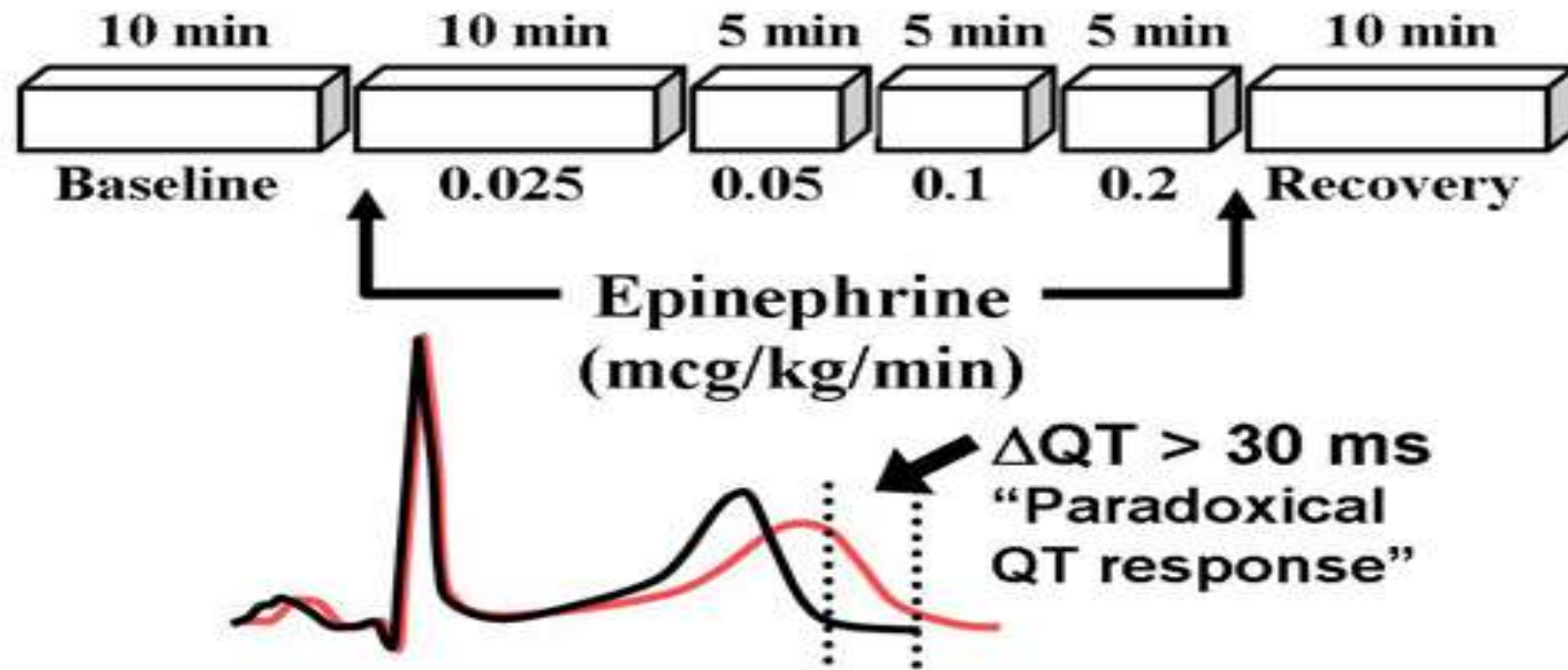
- Ondas T prolongadas y de base ancha (QT = 580 ms).
- Moderada dependencia de la FC del intervalo QT.
- Brazo corto del cromosoma 11.

**Desencadenantes:** *Ejercicio, especialmente el nado*

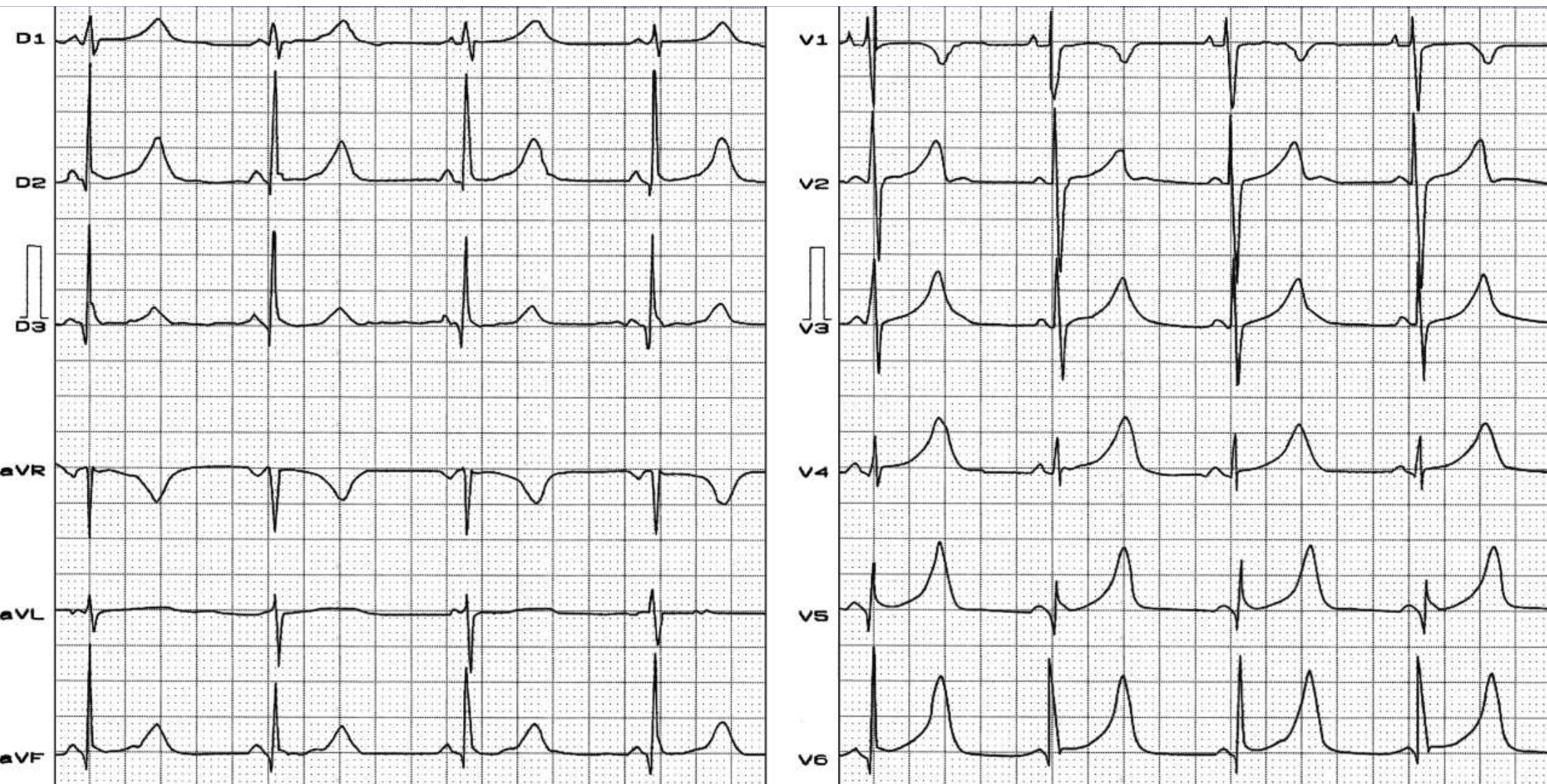


### LQT1

- Mutación: 11p15.5.
- Canal afectado en el potencial de acción transmembrana: corriente tardía rectificadora de potasio  $I_{ks}$ .
- Variante única con un alto % de eventos durante ejercicio o nado.



La prueba de QT en esfuerzo con epinefrina de la clínica Mayo (Mayo Clinic Proceedings 2002) y demostró que la prolongación paradójica del intervalo QT absoluto durante infusión de dosis baja de epinefrina tuvo un valor predictivo positivo de 75% y negativo de 96% con respecto al LQT1. Esta prueba clínica diagnóstica se usa en la actualidad en los centros de ritmo cardíaco en todo el mundo, en un esfuerzo para desenmascarar pacientes con LQT1 oculto.

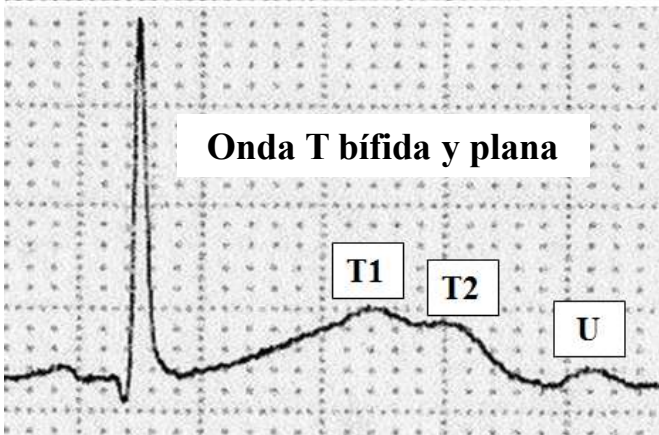


ECG de un paciente con LQT1. Se observan ondas T típicas de base ancha, con una gran amplitud.

## Características de la variante HERG LQT2



Normal



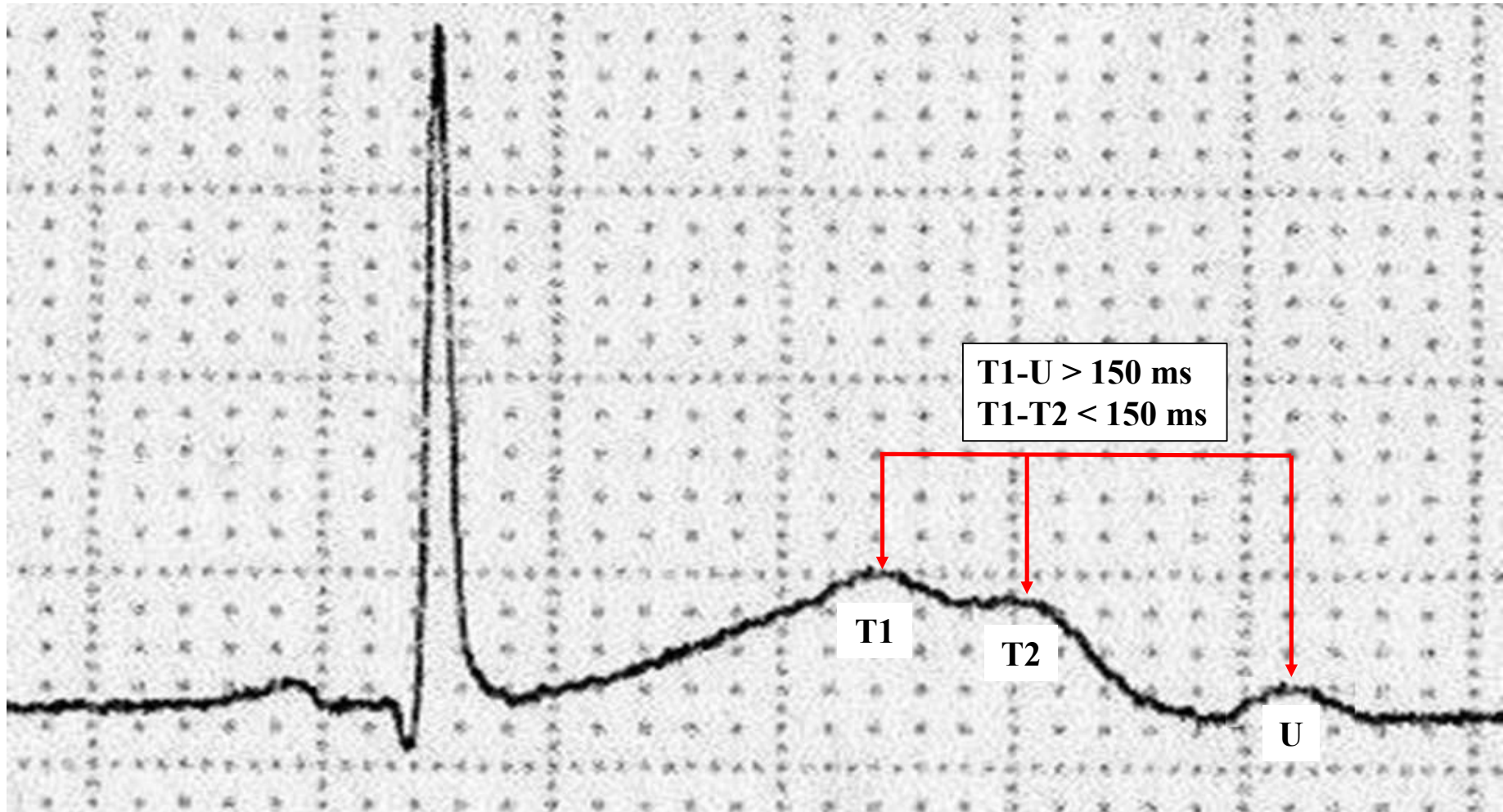
LQT2  $\approx$  35% del total



**Desencadenantes:** *Emoción o estrés y ruidos:* LQT2.  
Excitación auditiva.

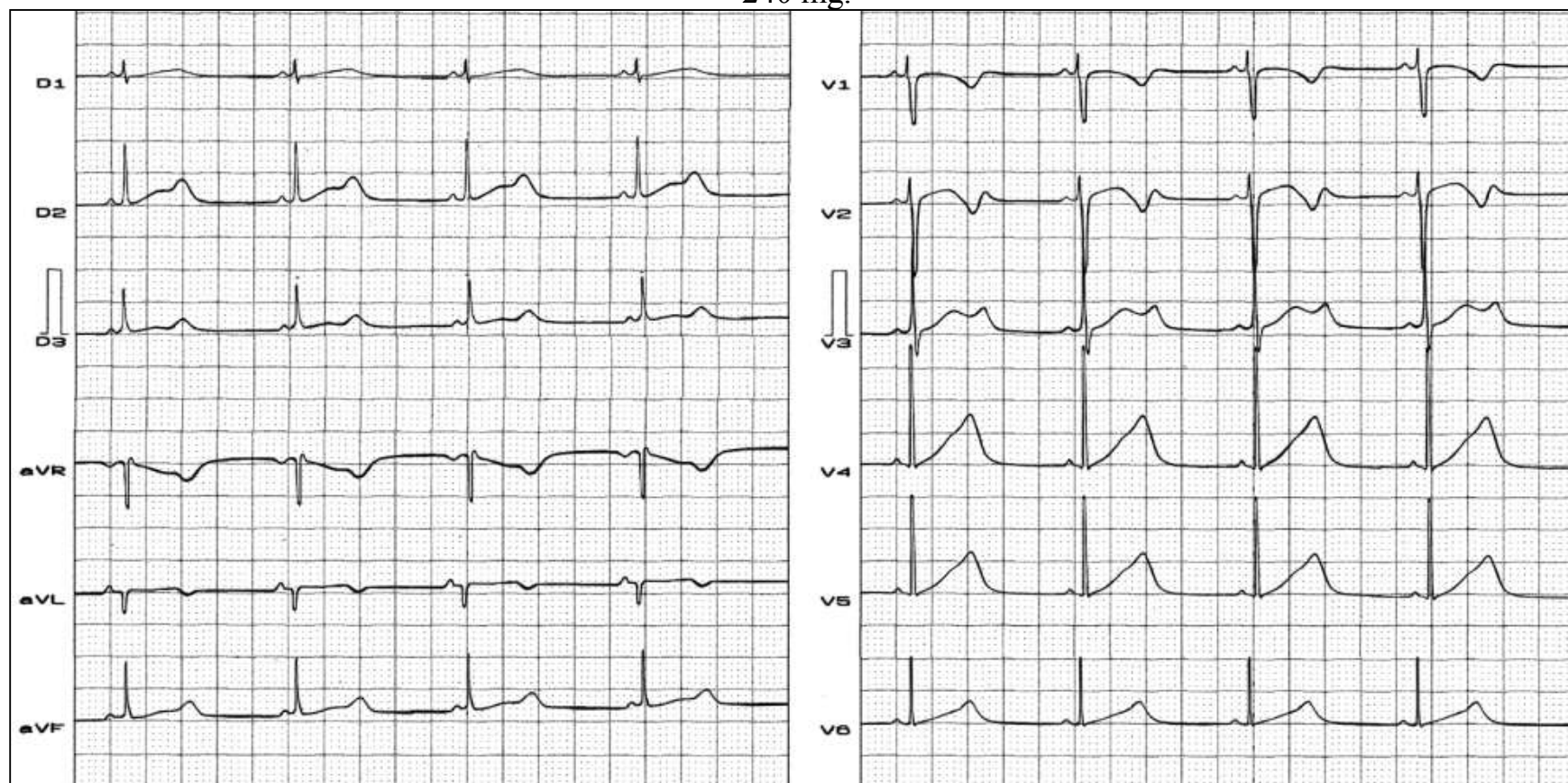
LQT2: OMIM 152437. Mutación: subunidad alfa del canal rápido tardío rectificador de potasio (hERG = MiRP1). La corriente de este canal se conoce como  $I_{Kr}$ . Este fenotipo también probablemente es causado por una reducción en la corriente repolarizante.

## Diferenciación entre ondas T bimodales de LQT2 del intervalo T-U



Características de la variante HERG LQT2 (Lepeschkin 1969; 1972)

**Nombre:** D.S.F. **Edad:** 11 años; **Sexo:** Fem. **Peso:** 38 kg; **Altura:** 1,45 m; **Raza:** blanca; **Fecha:** 18/09/2001 **Medicamentos en uso:** Propanol 240 mg.



**Diagnóstico clínico:** SQTL heredofamiliar sin sordera. El trazado se realizó momentos luego de episodio de síncope. Se observa marcado aumento de onda T-U.

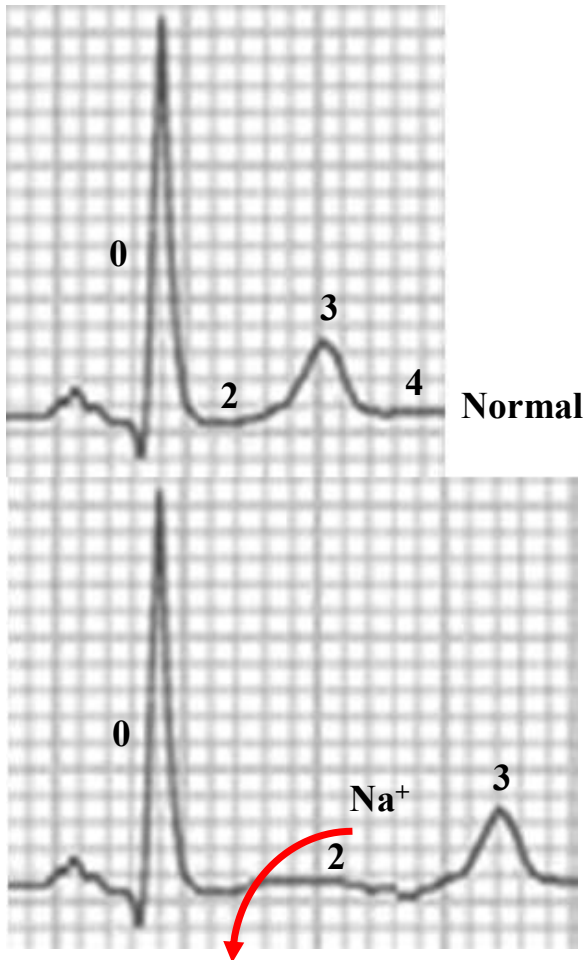
**Diagnóstico ECG:** ritmo sinusal, FC: 63 lpm, intervalo QT prolongado 500 ms (valor máximo normal: 430 ms); ondas U evidentemente prominentes en II y V3.

ECG de SQTL heredo-familiar sin sordera. El trazado se realizó momentos luego de episodio de síncope. Se observa aumento marcado de onda T-U.

## Características de la variante LQT3, mutación SCN5A

Intervalo QT prolongado por prolongación del segmento ST.

Aparición tardía de onda T, dependencia significativa del intervalo QT de la frecuencia cardíaca; gen afectado: SCN5A, mutación p21-24 en el cromosoma 3, fase de potencial de acción transmembrana (PAT): meseta, domo o fase 2 por influjo persistente de sodio.



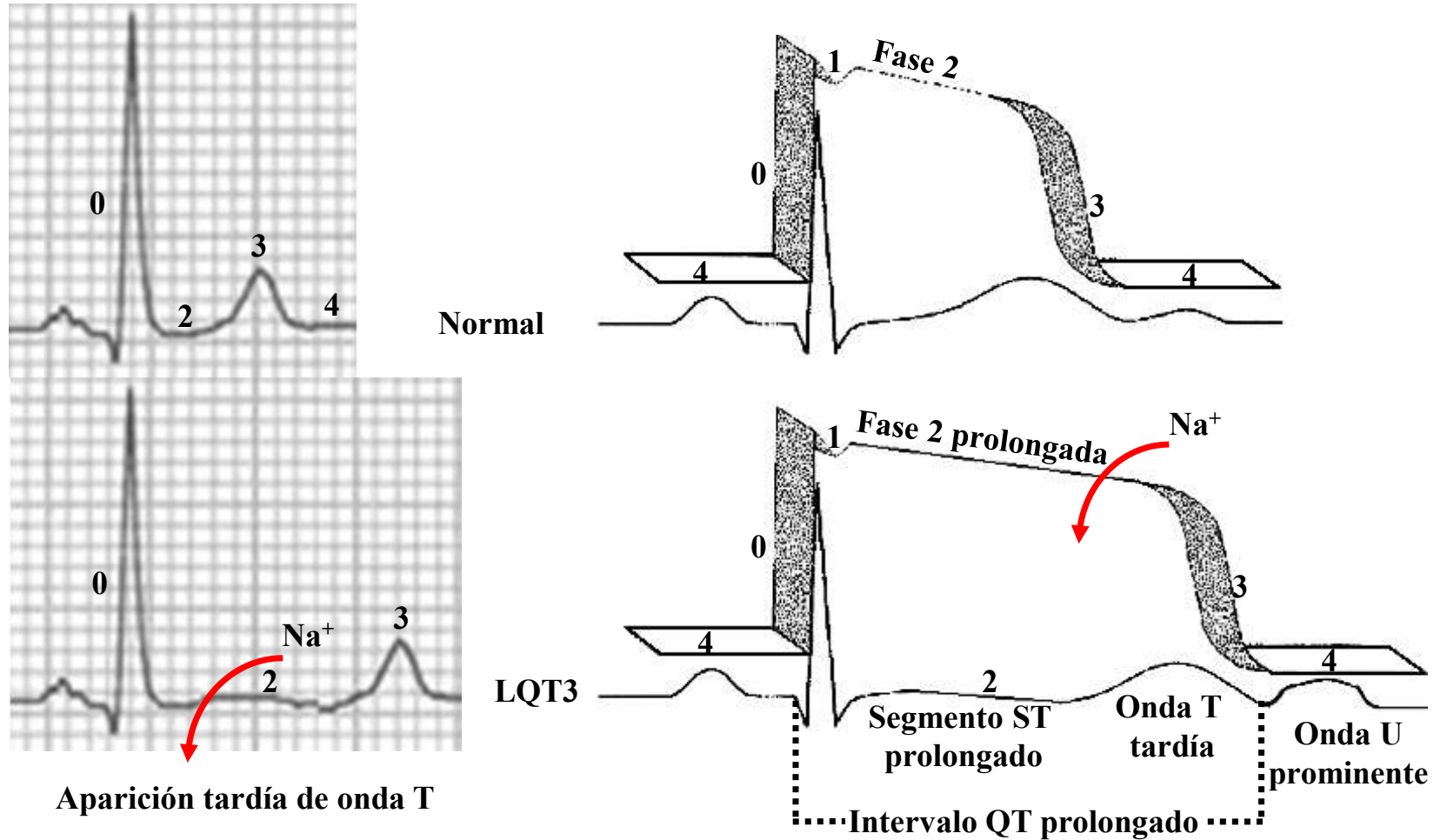
≈ 80% de los eventos durante el sueño o en reposo



Aparición tardía de la onda T

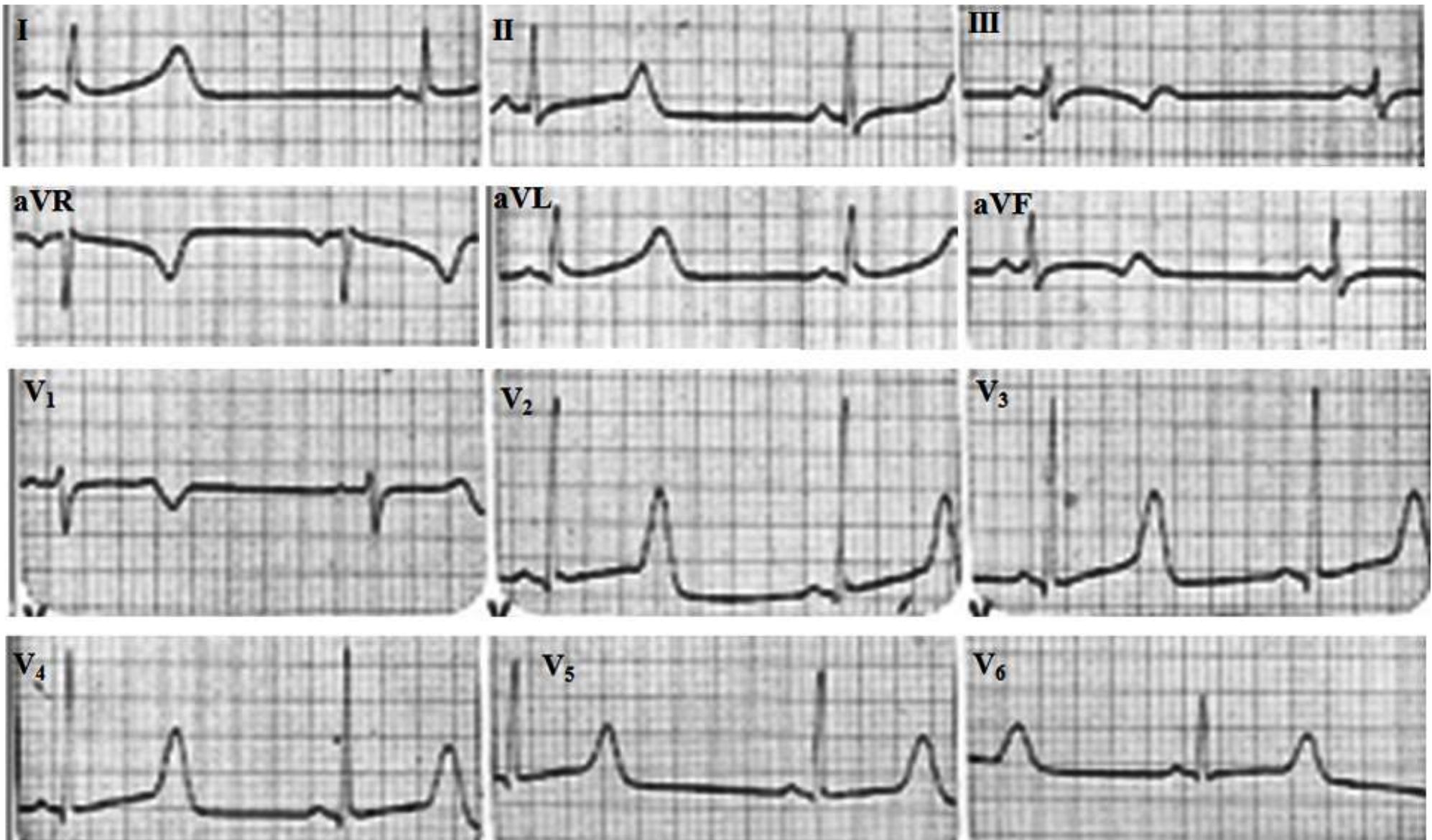
Sexo masculino con mayor riesgo. Imagen en espejo del síndrome de Brugada.

## ECG y potencial de acción normales vs. ECG y potencial de acción de LQT3



Características de la variante LQT3, mutación SCN5A

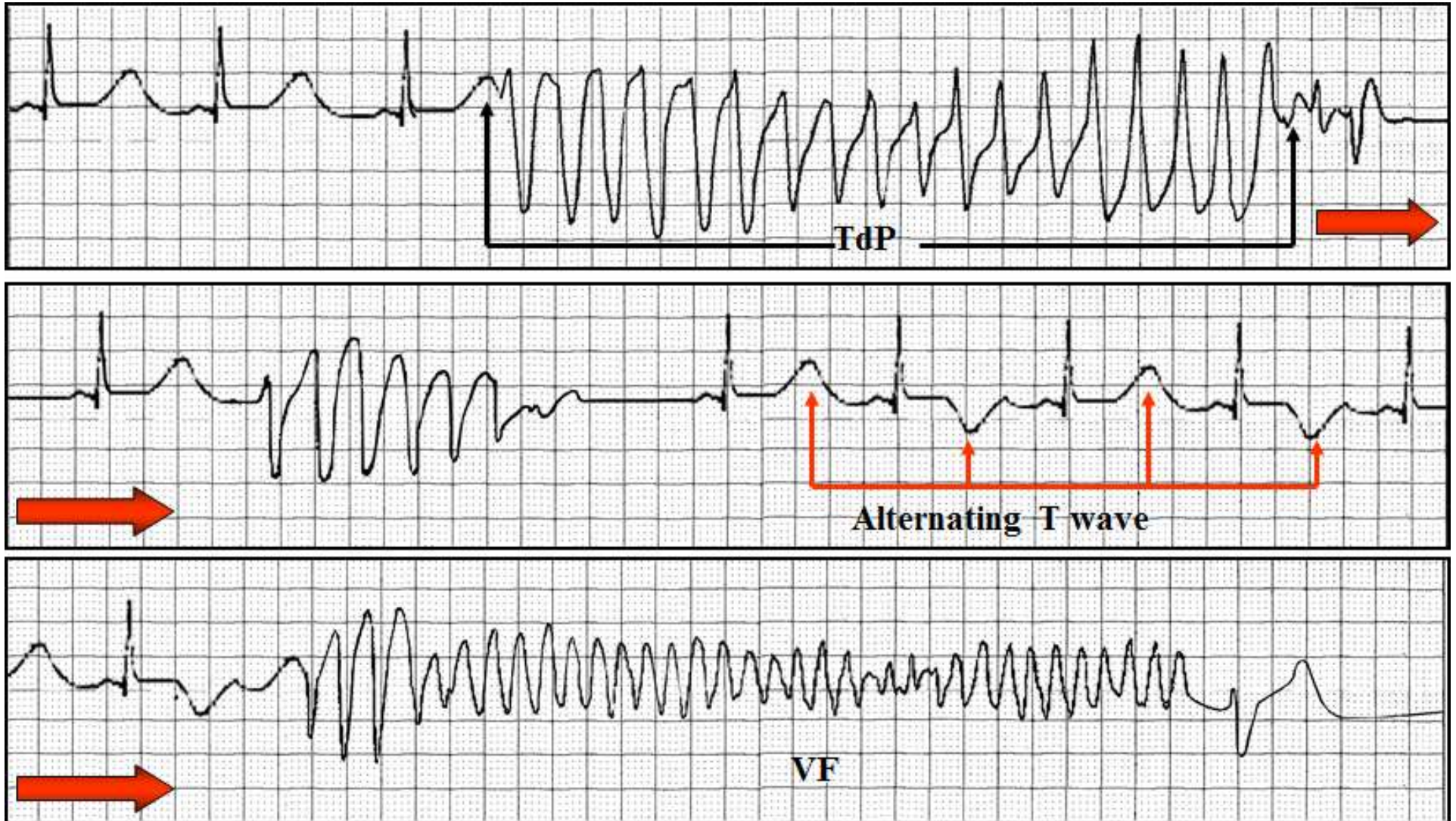
## ECG de LQT3



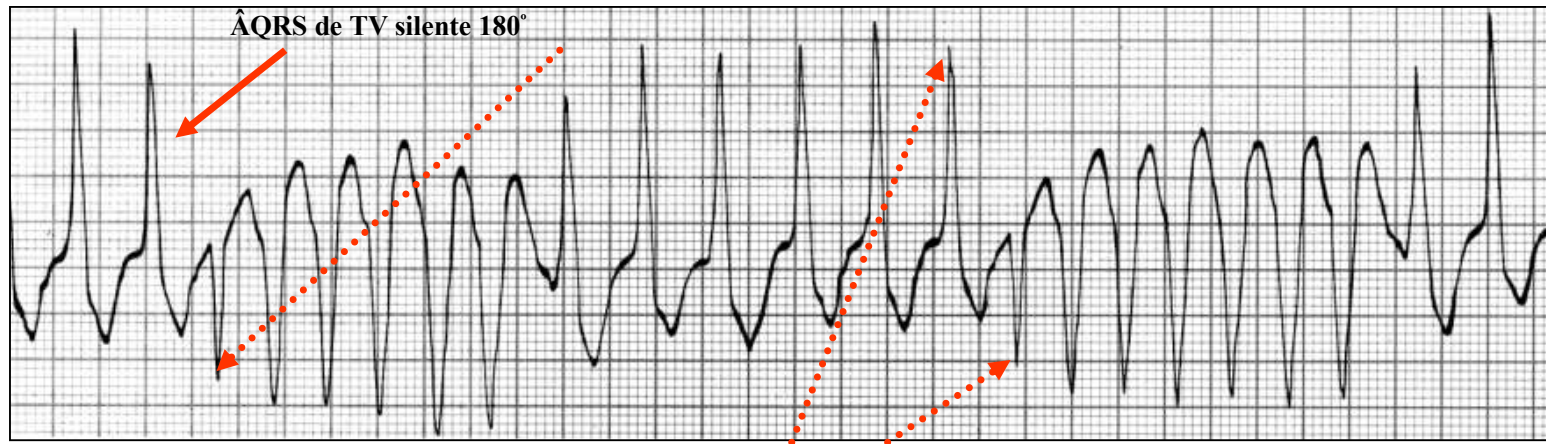
## Onda T alternante

Mujer caucásica de 6 años

Diagnóstico: SQT1 congénito - QT: 670 ms



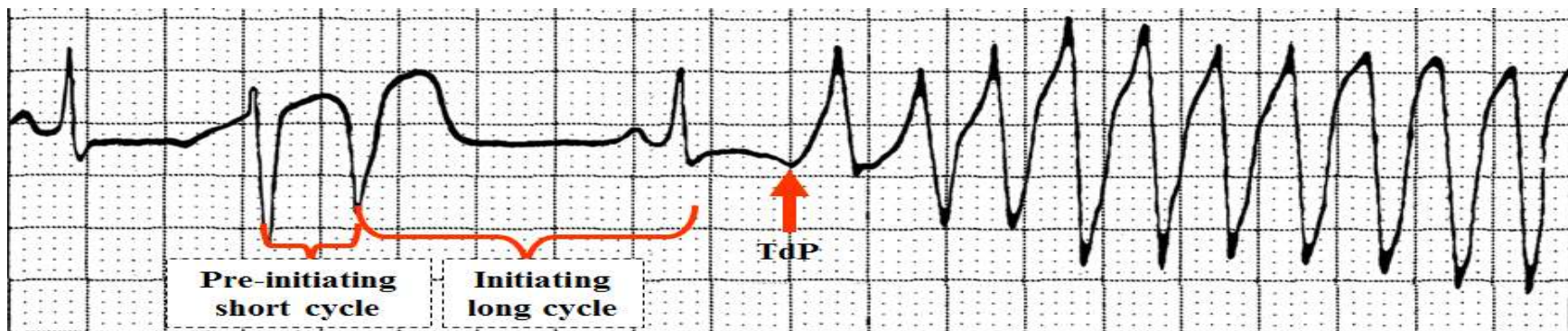
## Ejemplo típico de Torsade de Pointes (TdP)



**“Patrón oscilante” de QRS termina en 180°; cambio tipo sinusoidal en la forma QRS.**

Las TdP se caracteriza por:

- 1) Asociarse a intervalo QT prolongado adquirido o congénito.
  - 2) La posibilidad de supresión luego de FC más alta.
  - 3) Inicio: por extrasístoles ventriculares de acoplamiento prolongado, tardío o telediastólico.
  - 4) Frecuentes luego de pausas por secuencia “largo-corto” o en bradiarritmias, bloqueo AV completo y prolongación repentina del intervalo PR.
- TdP que comienzan por intoxicación con quinidina. El ciclo interrumpido por TdP es mayor que el ciclo anterior.



# Aspectos electrovectorcardiográficos del síndrome de QT corto congénito

## Introducción

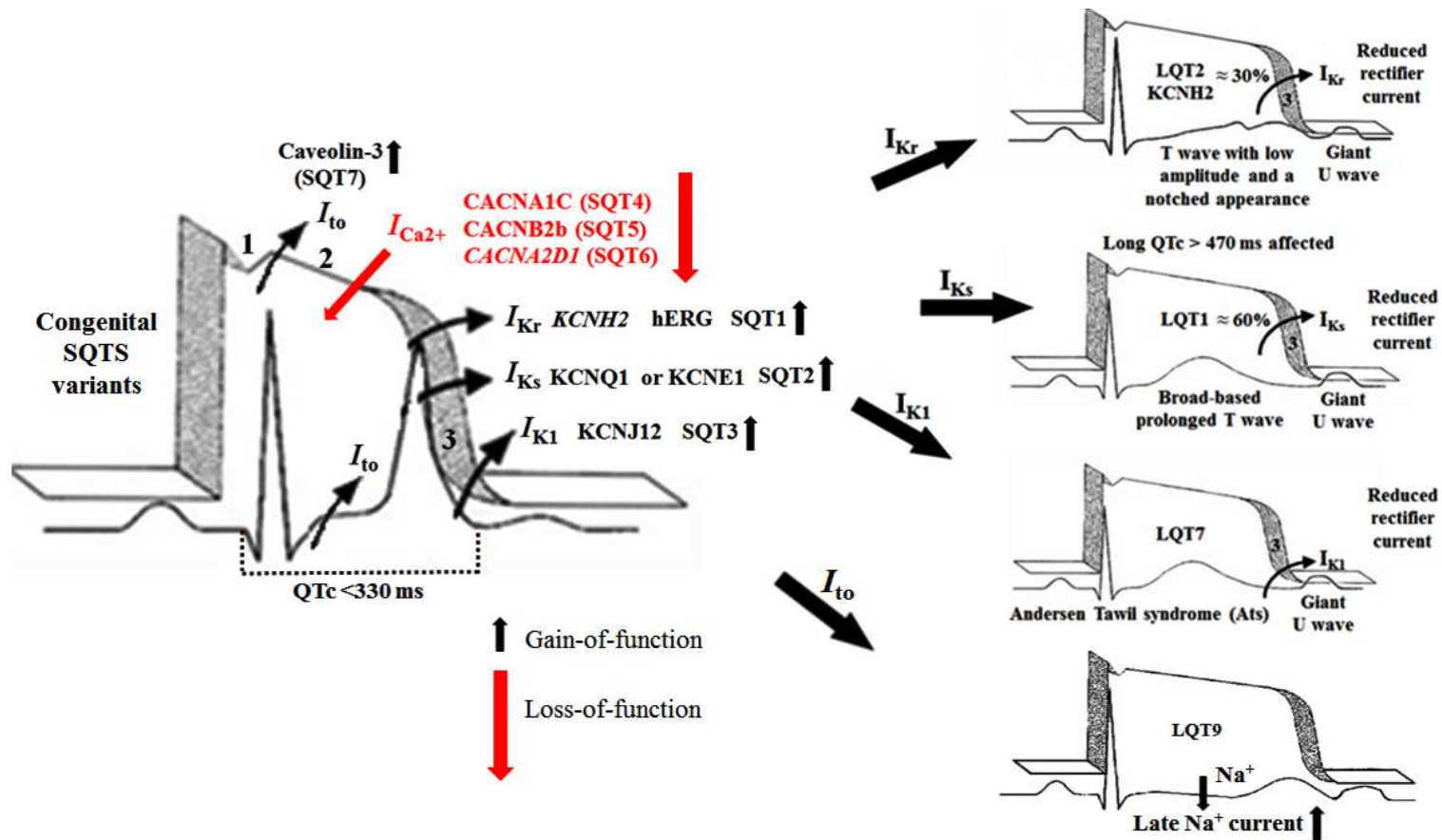
El síndrome de QT corto (SQTC) congénito es una entidad hereditaria, congénita, familiar o huérfana esporádica, que es parte de los llamados defectos de canales iónicos o canalopatías, autosómicos dominantes o esporádicos y genéticamente heterogéneos desde el punto de vista genotípico y fenotípico, que afecta al sistema eléctrico del corazón, y en el que la característica propia de la enfermedad es un intervalo QT/QTc muy corto en el electrocardiograma en las formas genéticas de potasio y QT/QTc relativamente corto en las formas de calcio. No se ha definido un valor de corte diagnóstico universalmente aceptado de un intervalo QT corto (¿intervalo QTc  $\leq 340\text{--}360$  ms?). Además característicamente la frecuencia cardíaca no se modifica significativamente con estos cambios, y a veces las ondas T presentan un gran voltaje, base estrecha, que parecen ondas T en “tienda de desierto” de nivel de hipercalemia. La entidad se caracteriza clínicamente por un gran conjunto de signos y síntomas como síncope, muerte súbita, palpitaciones, mareos y una alta tendencia a la aparición de episodios de colgajos paroxísticos de FA.

Desde un punto de vista estructural, el corazón es normal y electrofisiológicamente, hay un acortamiento significativo de los períodos refractarios de las aurículas y ventrículos, siendo inducibles (FV sostenida) por estimulación programada.

Se han identificado unas pocas familias con varios tipos existentes: hasta la fecha se han informado mutaciones en siete genes asociados con SQTC: HERG o KCNH2 (SQT1), KCNQ1 (SQT2), KCNJ2 (SQT3), CACNA1C (SQT4), CACNB2b (SQT5) *CACNA2D1* (SQT6) y Caveolina-3 (SQT7). Se categorizaron como SQT1-SQT7 en base a la cronología de su descubrimiento.

| Variante SQT | Duración QTc | Símbolo genético y efecto                                  | Autor                                                 |
|--------------|--------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>SQT 1</b> | 260-280 ms   | hERG (human ether-a-go-go-related gene KCNH2) ( $I_{ks}$ ) | Brugada R et al. Circulation. 2004 Jan 6;109(1):30-5  |
| <b>SQT 2</b> | 290 ms       | ( $I_{kl}$ )                                               | Bellocq C, et al. Circulation. 2004;109:2394          |
| <b>SQT 3</b> | 315-320 ms   | KCNJ12 (Kir2.2) i                                          | Priori SG et al. Circ Res. 2005 Apr 15;96(7):800-7.   |
| <b>SQT 4</b> | 331-370 ms   | CACNA1C( $I_{Ca}^{2+}$ )                                   | Antzelevitch C et al. Circulation 2007;115:442        |
| <b>SQT 5</b> | 346-360 ms   | CACNB2b ( $I_{Ca2+}$ )<br>Pérdida de función               | Antzelevitch C et al. Circulation 2007;115:442.       |
| <b>SQT 6</b> | 329 ms       | ( $I_{Ca}^{2+}$ )                                          | Templin C et al. Eur Heart J. 2011 May;32(9):1077-88. |
| <b>SQT 7</b> | 320 ms       | caveolina-3                                                | Barajas-Martinez H. 2015.                             |

| Variante SQT | OMIM     | Nombre del gen | Locus           |
|--------------|----------|----------------|-----------------|
| <b>SQT 1</b> | #609620  | KCNH2          | 7q36.1          |
| <b>SQT 2</b> | #609621  | KCNQ1          | 11p15.5-p15.4   |
| <b>SQT 3</b> | #609622  | KCNJ2          | 17q23           |
| <b>SQT 4</b> | #600919  | CACNA1C        | 11q23-q24       |
| <b>SQT 5</b> | #600003  | CACNB2b        | 10p12.33-p12.31 |
| <b>SQT 6</b> | # 114204 | CACNA2D1       | 7q21.11         |
| <b>SOT 7</b> | ?        | CAVE3          | ?               |

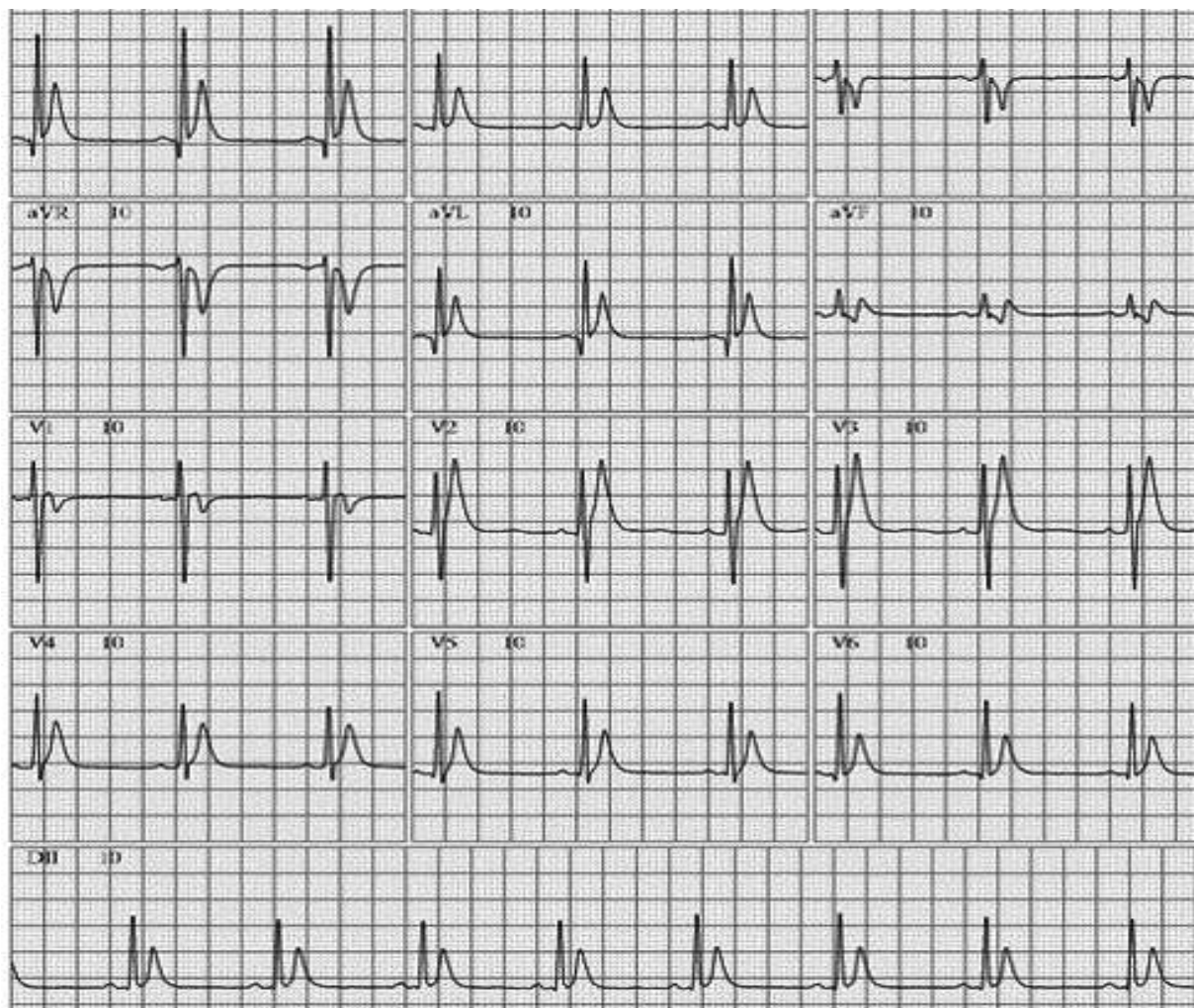


La figura muestra la representación de los potenciales de acción monofásicos y ECGs de las cuatro variantes de SQTc congénitos por canales de potasio y sus contrapartes de SQTl respectivas (imagen en espejo):

- SQT1 congénito:  $I_{Kr}$ : LQT2
- SQT2 congénito:  $I_{Ks}$ : LQT1
- SQT3 congénito:  $I_{K1}$  LQT7 o síndrome de Andersen-Tawil
- SQT7 congénito:  $I_{to}$  LQT9 Caviolina-3

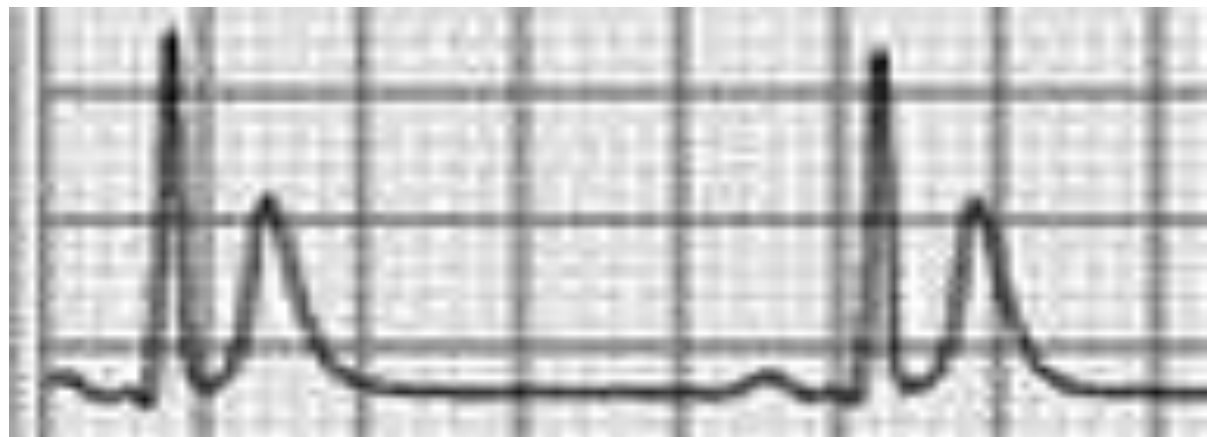
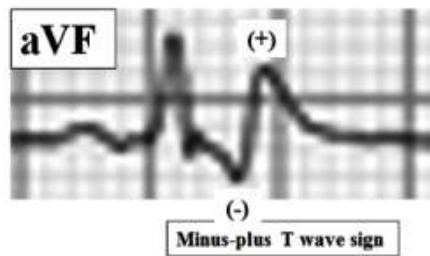
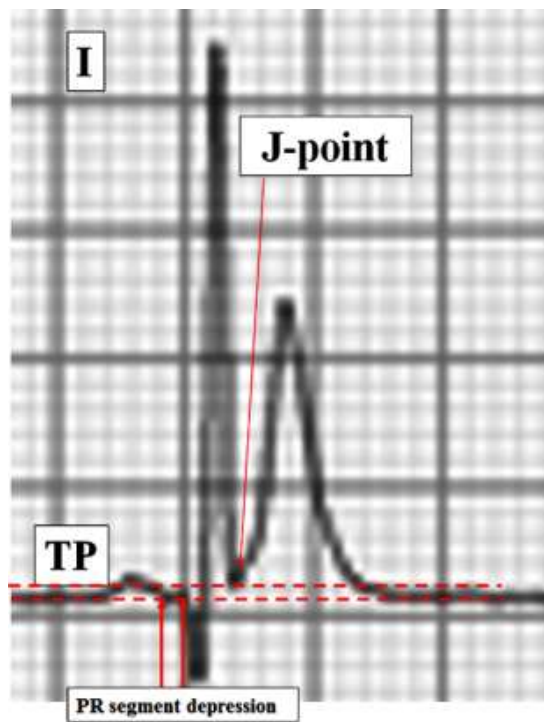
Y las tres variantes del canal de calcio: CACNA1C (SQT4), CACNB2b (SQT5), y CACNA2D1 (SQT6).

**Nombre:** MTC; **Sexo:** F; **Edad:** 54 años; **Fecha:** 20 de marzo, 2014; **Grupo étnico:** caucásico. ECG de una hermana del probando.

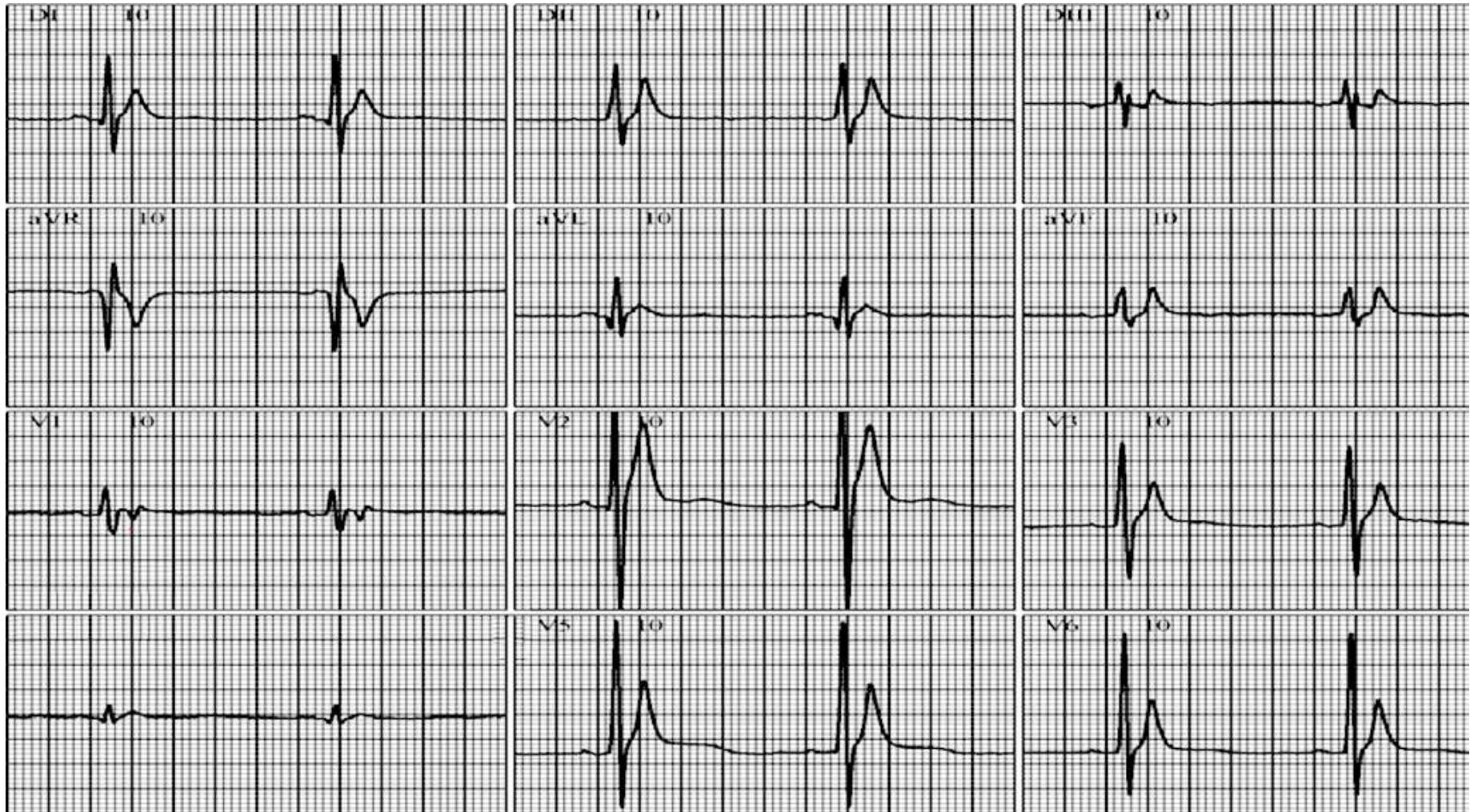


**Diagnóstico clínico:** síndrome de QT corto congénito con mutación en Caveolina-3 (SQT7).

**Diagnóstico ECG:** ritmo sinusal; FC = 68 lpm; onda P: SÂP +32°, duración del intervalo PR: 120 ms, depresión del segmento PR (>0,5 mm) en II y V5, ausencia de segmento ST, onda T positiva-negativa en aVF, y QT = 280 ms; QTc = 295 ms.



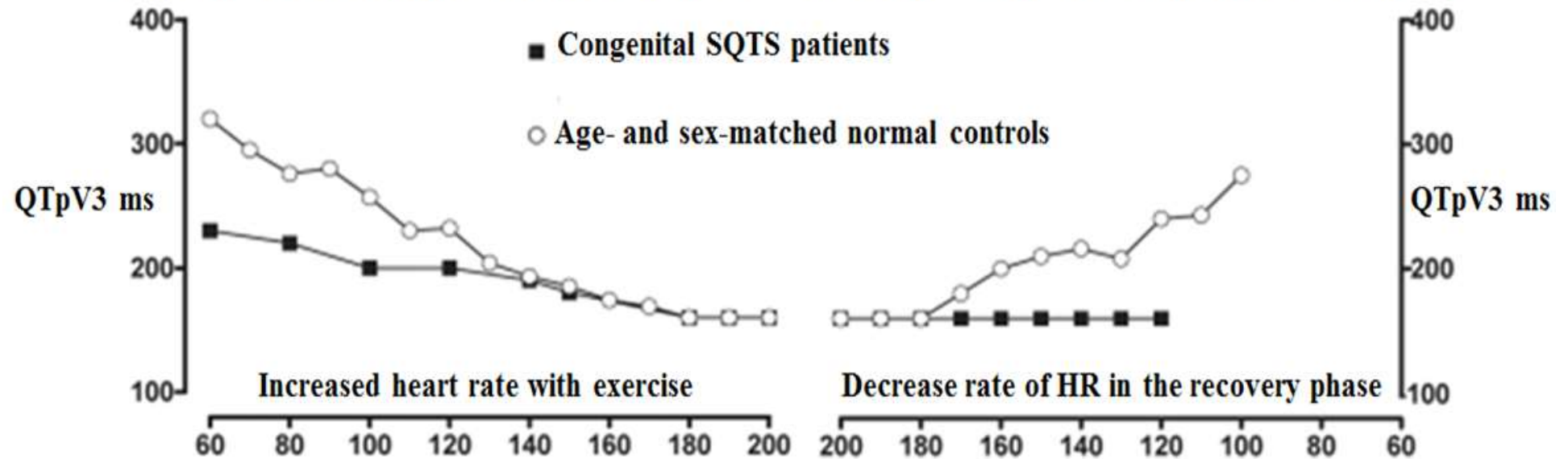
**Nombre:** WTC; **Sexo:** Masc; **Grupo étnico:** caucásico; **Edad:** 23 años (de Bahía, Brasil, 21 de marzo de 1989); **Peso:** 68 Kg; **Altura:** 1,72 m; **Fecha:** 24 de abril/2012; **Drogas en uso:** ninguna. Hijo de 23 años del probando.



**Diagnóstico ECG:** FC = 60 lpm; QT = 280 ms; QTc = 280 ms. Observamos un intervalo QT muy corto y diferente del padre (probando); además onda T alta, con base estrecha.

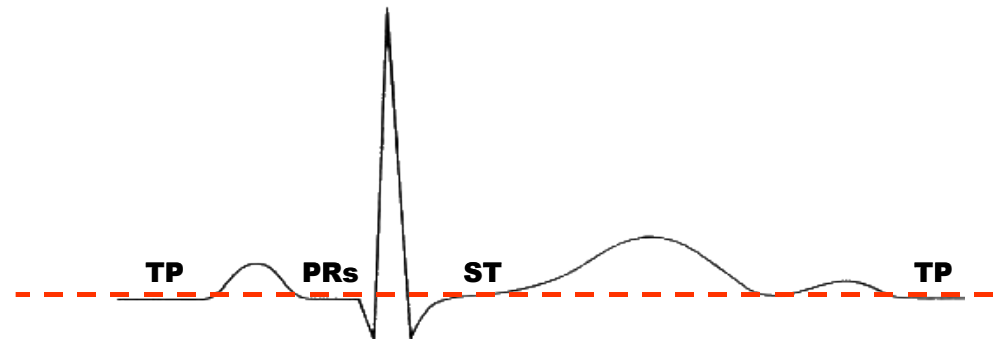
## Adaptación de la FC reducida del intervalo QT durante FC crecientes y decrecientes

### Onset of a QRS complex to the peak of a T wave in a precordial ECG of lead V3 (QTpV3)



### Depresión del segmento PR o PQ (PQD)

Con respecto al nivel de PR, en condiciones normales está al mismo nivel que el segmento ST (isoelectrico) y el segmento TP del latido precedente.

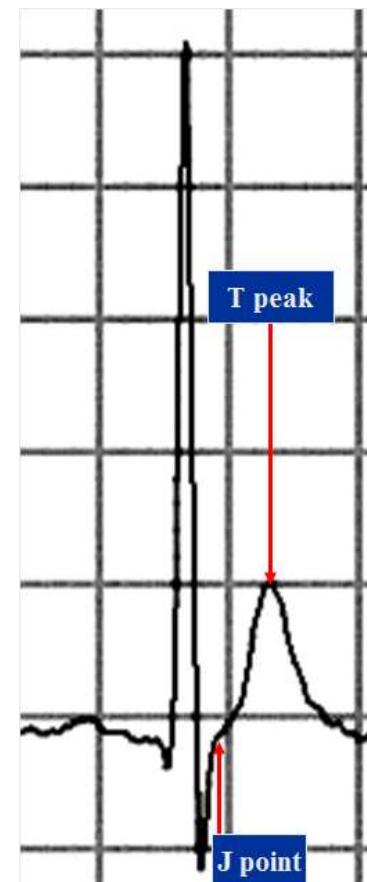


## Segmento ST ausente o mínimo: “fenotipo tipo hipercalcemia”



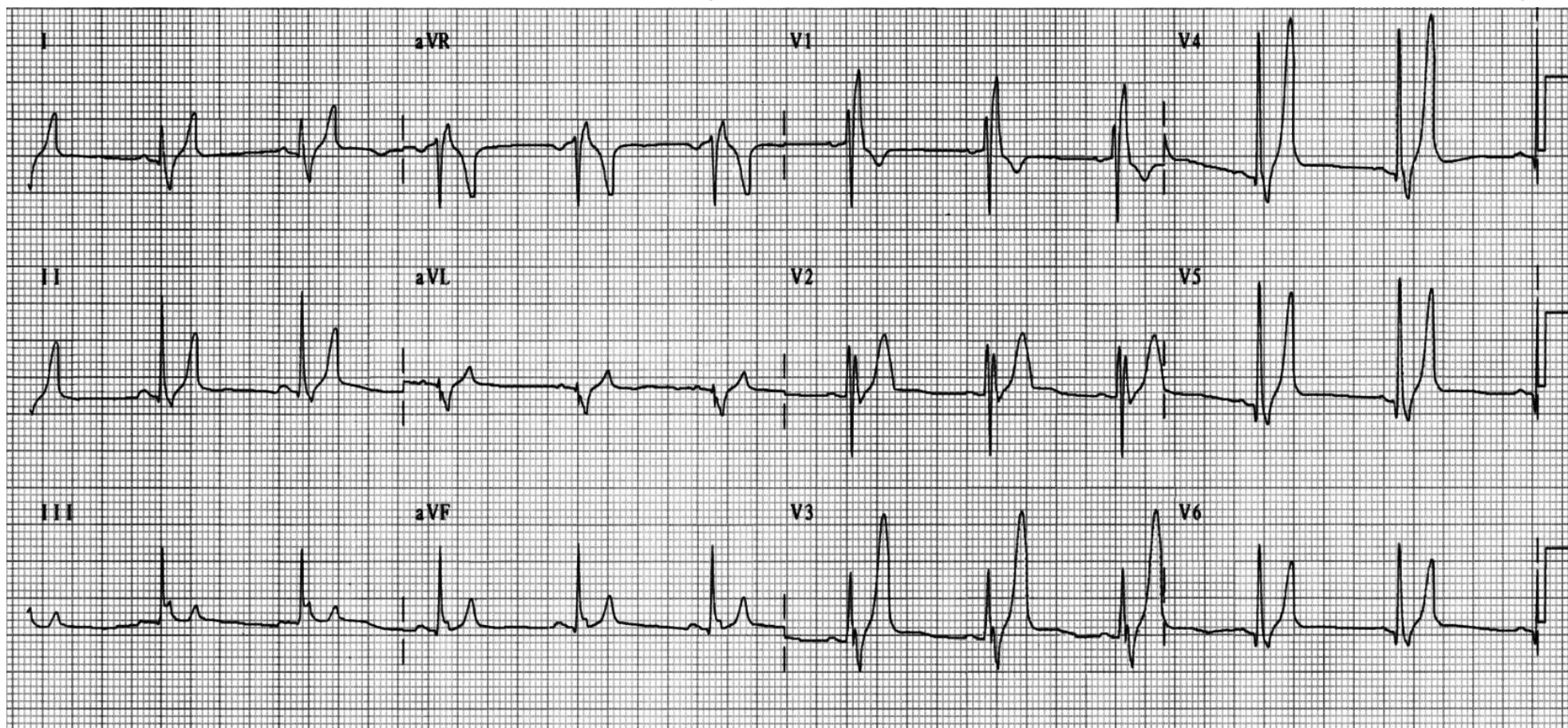
## Intervalo punto J-pico de T corto <120 ms

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



Intervalo punto J-pico de T <120 ms. Se considera un criterio para el diagnóstico en el puntaje de Gollob: = 1 punto. Los criterios diagnósticos de SQTC se basan en un sistema de puntaje de la siguiente manera:

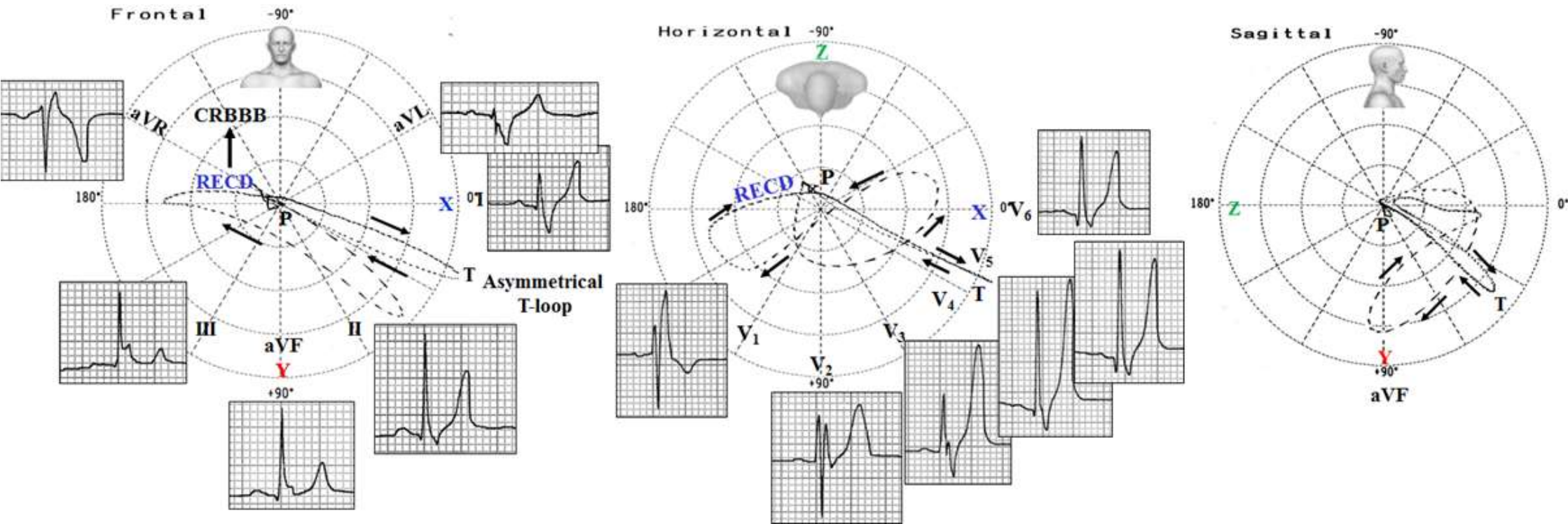
**Nombre:** JSVB; **Edad:** 27; **Sexo:** M; **Raza:** B; **Peso:** 67 Kg; **Altura:** 1,72 m; **Fecha:** 24/06/2004; **Medicamentos en uso:** ninguno.



Ritmo: sinusal; FC: 65 lpm; onda P: eje SAP:  $+54^\circ$  en el PF y delante del PH; duración: 80 ms; voltaje: 1 mm; intervalo PR: 134 ms; QRS: SÂQRS:  $+106^\circ$  en el PF y delante del PH; duración QRS (QRSD): 120 ms; morfología QRS: patrón rSR' trifásico en V1 y onda S amplia en las derivaciones izquierdas I, aVL, V5 y V6 (fuerzas terminales derechas); deflexión intrínseca en V1  $>50$  ms.

Morfología de onda T: onda T alta de V3 a V5 con base estrecha y una tendencia a ser simétrica (el paciente no presenta aumento de potasio sérico); SAT:  $+42^\circ$  en el PF y discretamente hacia atrás y delante en el PH; intervalo QT/QTc: 302/315: corto para esta frecuencia (el límite inferior para una FC de 67 lpm en hombres es 324 ms).

## Correlación ECG/VCG



**PF** – Duración del bucle QRS de 120 ms. Retardo final de conducción (RFC) derecho ubicado en el cuadrante superior derecho cerca de aVR. Bucle T asimétrico;  $\hat{S}AT +20^\circ$ .

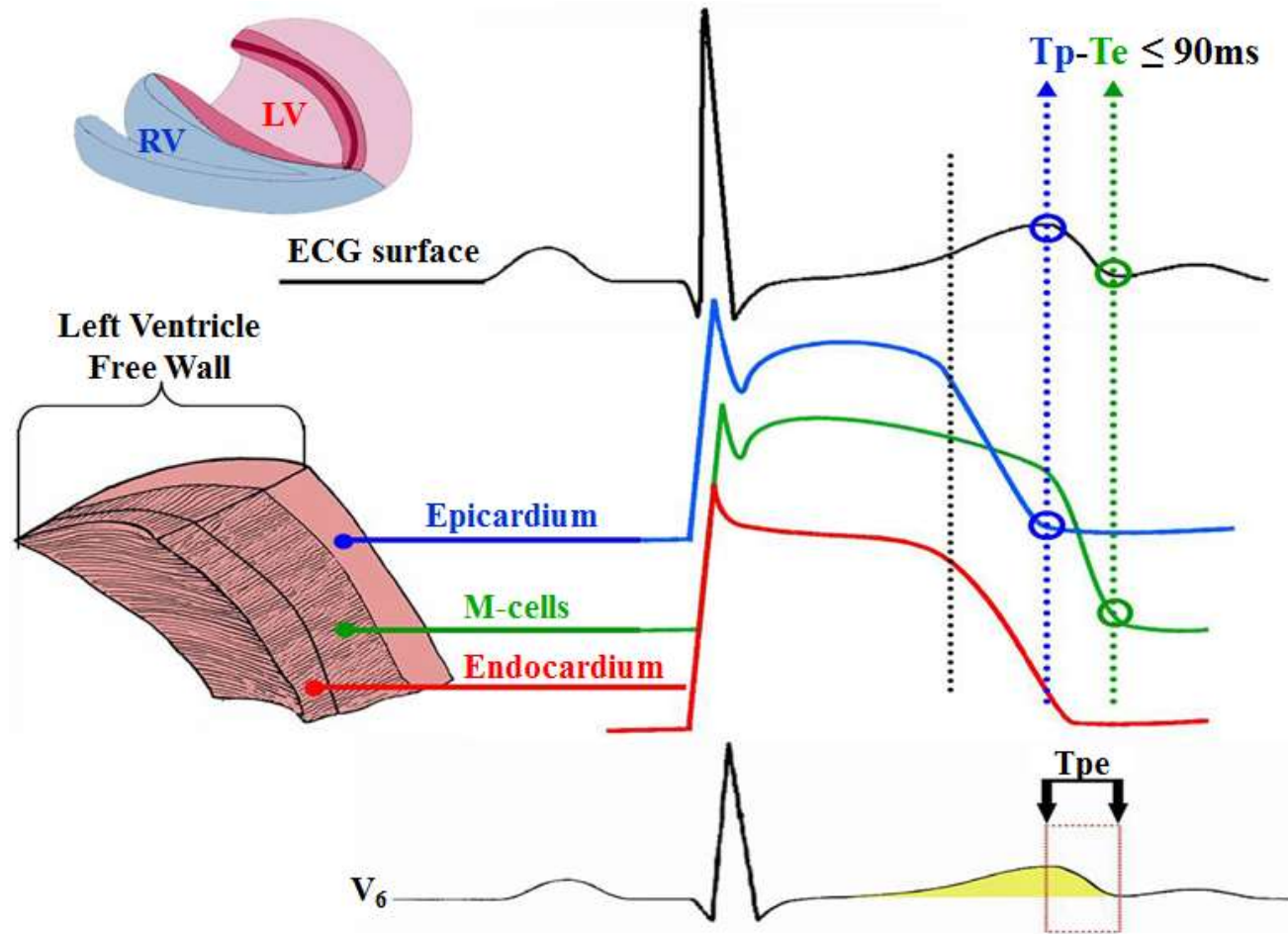
**PH** – Patrón QRS trifásico en V1-V2 y onda S final amplia en V5-V6: BCRD. VCG tipo Grishman de BCRD: bucle aferente detrás de la línea X; patrón rSR' trifásico; intervalo QT corto; ondas T altas con base estrecha de V<sub>3</sub> a V<sub>5</sub>.

**PSD** – Bucle T asimétrico hacia abajo y delante.

**Observación:** El VCG es concluyente de que la onda T no es simétrica porque la rama eferente presenta lágrimas muy cerca entre sí; por otro lado la rama aferente presenta lágrimas más separadas entre sí.

## Prolongación del intervalo pico de T/fin de T (Tpe)

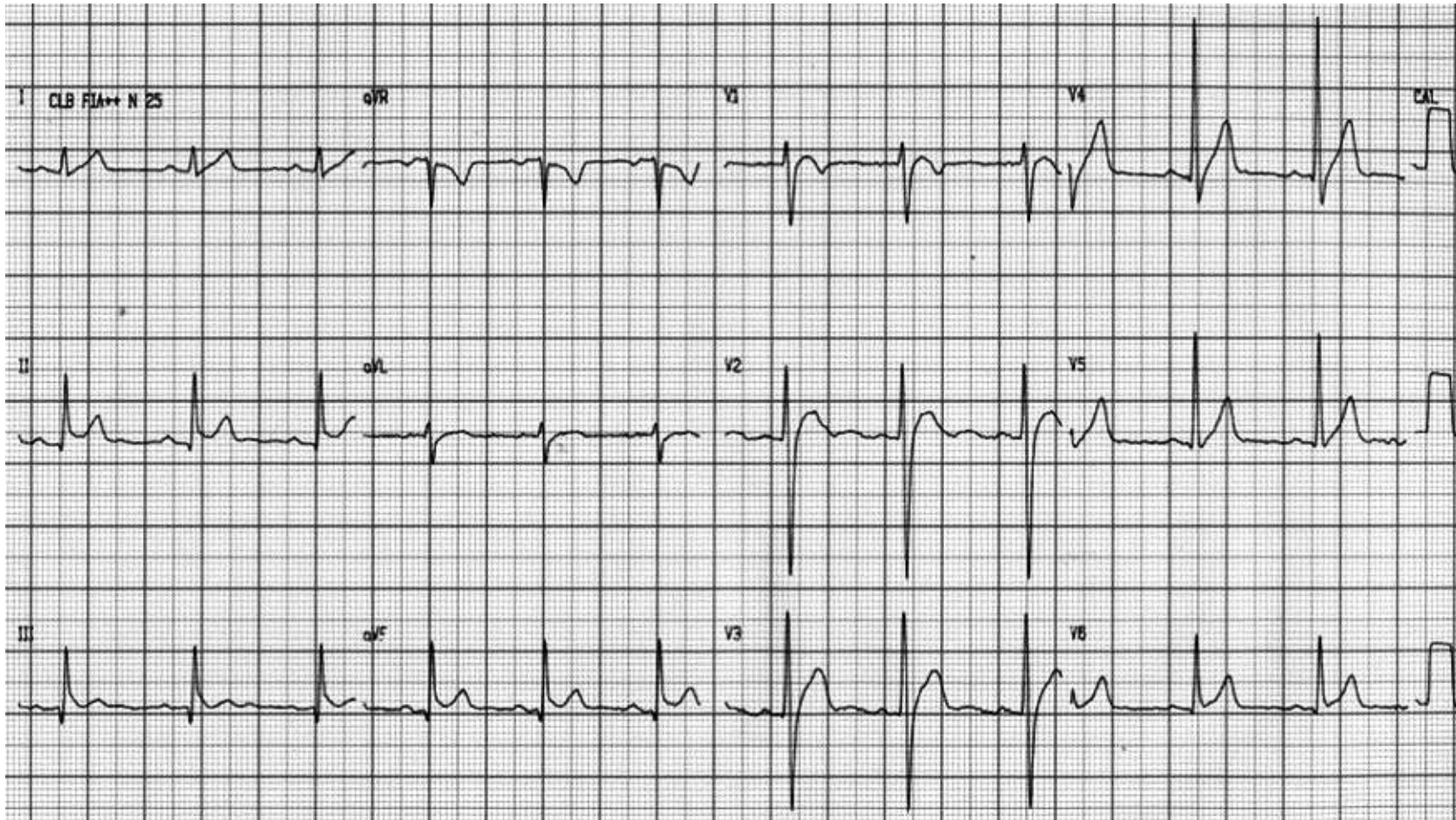
El posible sustrato para el desarrollo de taquiarritmias ventriculares puede ser una dispersión transmural significativa de la repolarización por acortamiento heterogéneo de la duración del PA. Normalmente el intervalo pico de T/fin de T es de 94 ms en hombres y 92 en mujeres cuando se mide en V5. En el SQTC este parámetro está prolongado >92 ms en mujeres y >94 ms en hombres con la medición en V5. En pacientes con SQTC las ondas T en las precordiales con frecuencia parecen altas, estrechas y simétricas, con un intervalo pico de T/fin de T prolongado.



## **Alta prevalencia de repolarización precoz. Se asocia a eventos arrítmicos**

Hay una alta prevalencia de repolarización precoz en pacientes con SQTC. Además la repolarización precoz puede ser útil en la identificación de eventos cardíacos en el SQTC.

### **Ejemplo de SQTC asociado a repolarización precoz**

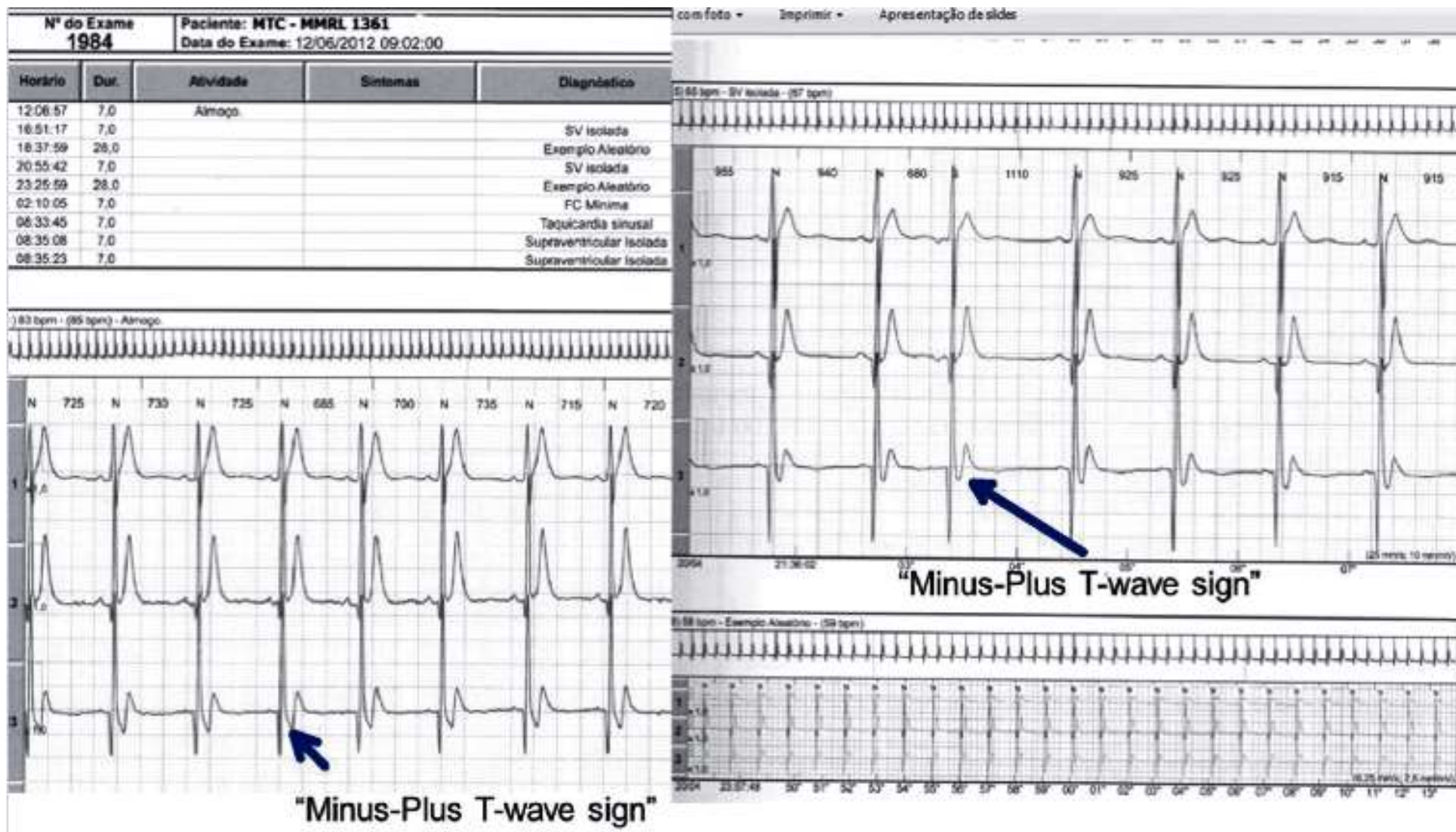


**FC = 68 lpm; QT = 340 ms; RR = 880 ms; QTc = 362 ms**

**Signo de onda T positiva-negativa (ver ECG y Holter siguiente)**



El signo de onda T negativa-positiva sin segmento ST observado en III en un paciente con variante SQT1.



El signo de “onda T negativa-positiva” observado en el registro Holter de un paciente de Latinoamérica (Brasil).

Signo de “onda T negativa-positiva”: la parte inicial de la onda T se registra inmediatamente luego del complejo QRS (ausencia o mínimo segmento ST) muestra una polaridad inicial negativa en algunas derivaciones (flecha roja) que denominamos signo de “onda T negativa-positiva”. Casualmente la mutación CAV3 que causa ganancia de función de  $I_{to}$  tardío sin afectar otros canales iónicos cardíacos corresponde al punto J de la porción negativa inicial de la onda T en el ECG de superficie. ¿Hay una relación genotípica/fenotípica?

**Presencia de arritmias**

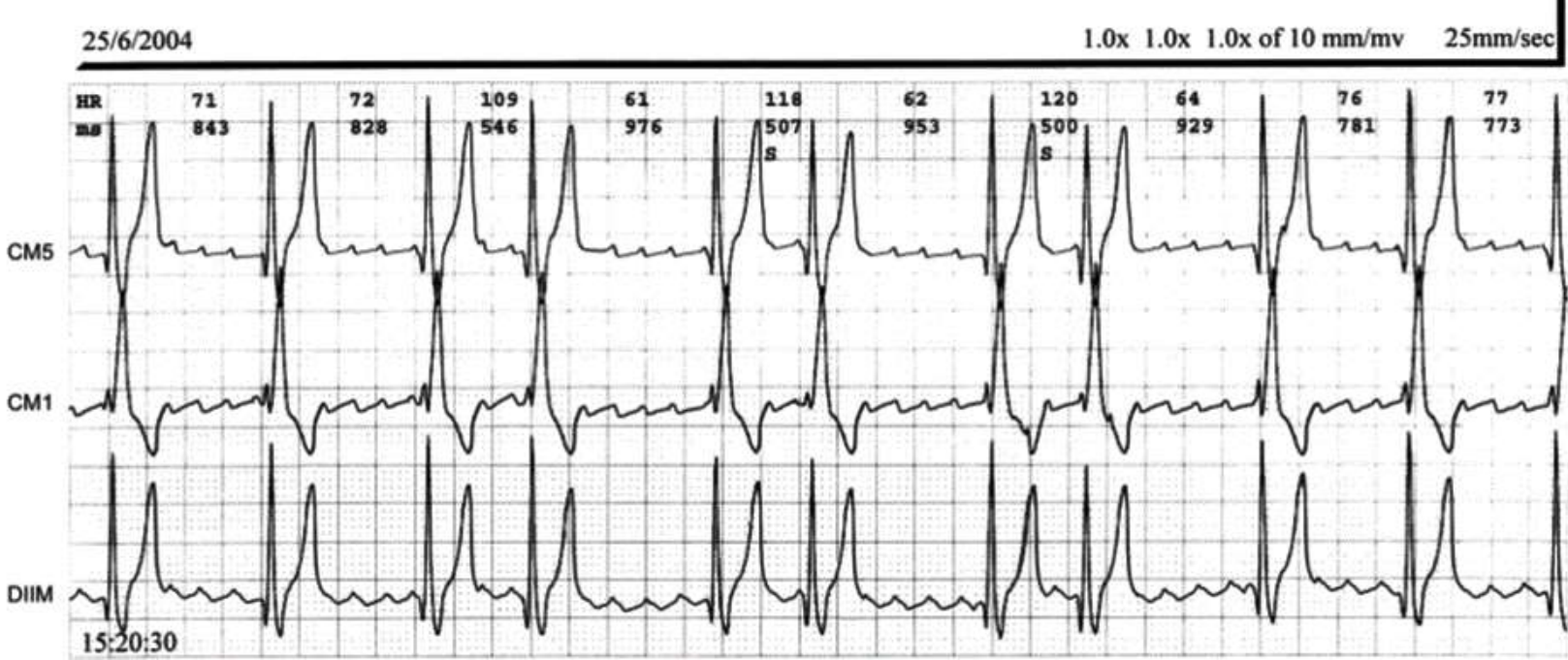
- I) Arritmias supraventriculares
- Episodios de FA paroxística
  - Arritmias supraventriculares

Alta tendencia a episodios de FA paroxística.

FA y respuesta ventricular lenta.

Pacientes con síndromes hereditarios de QT prolongado o corto, que representan los extremos del intervalo QT, ambos con una aparente alta prevalencia de FA.

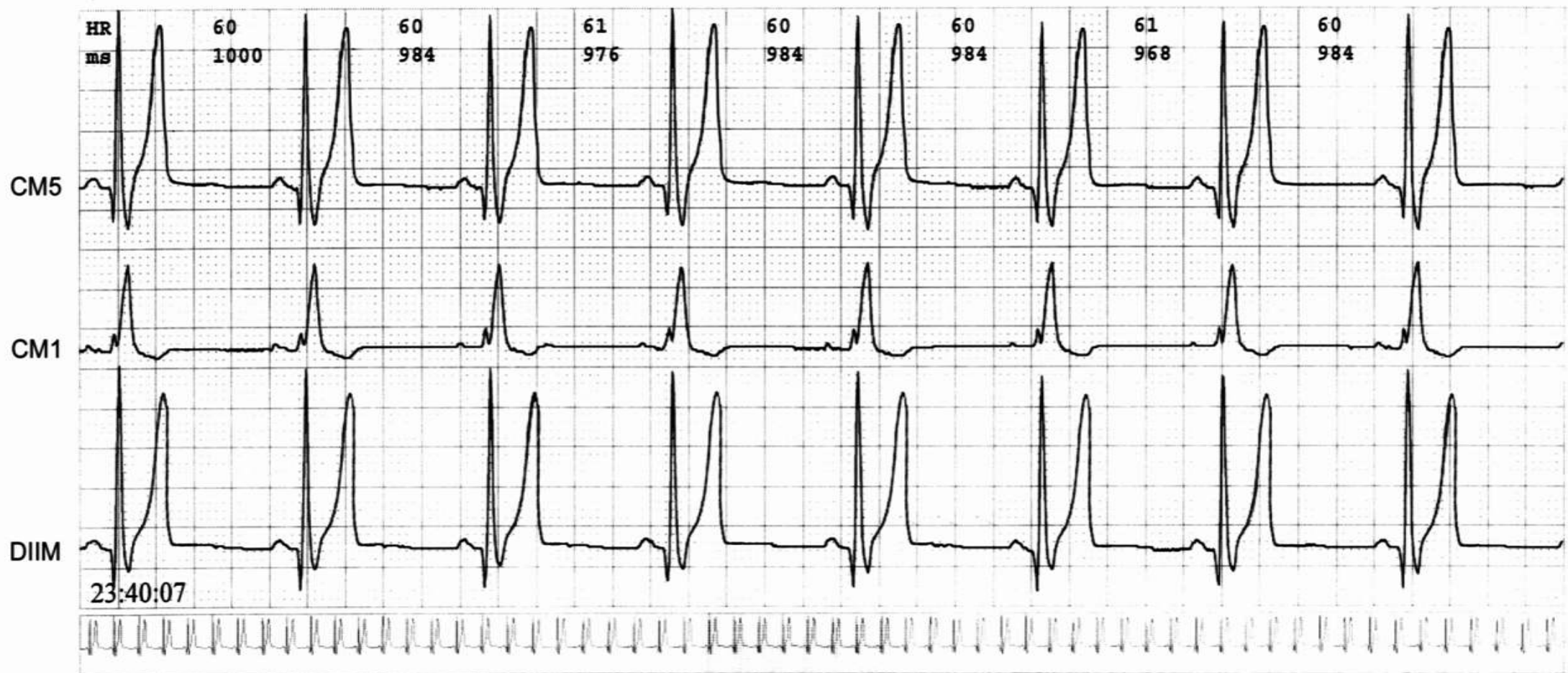
**Monitoreo Holter**



En este trazado podemos ver el período corto de FA “gruesa”. El paciente describió palpitaciones. El síndrome de QT corto congénito se asocia a una alta incidencia de FA paroxística, cuyo mecanismo electrofisiológico sería causado por un PA muy corto con acortamiento heterogéneo del potencial cardíaco y período refractario de los cardiomiocitos auriculares.

25/6/2004

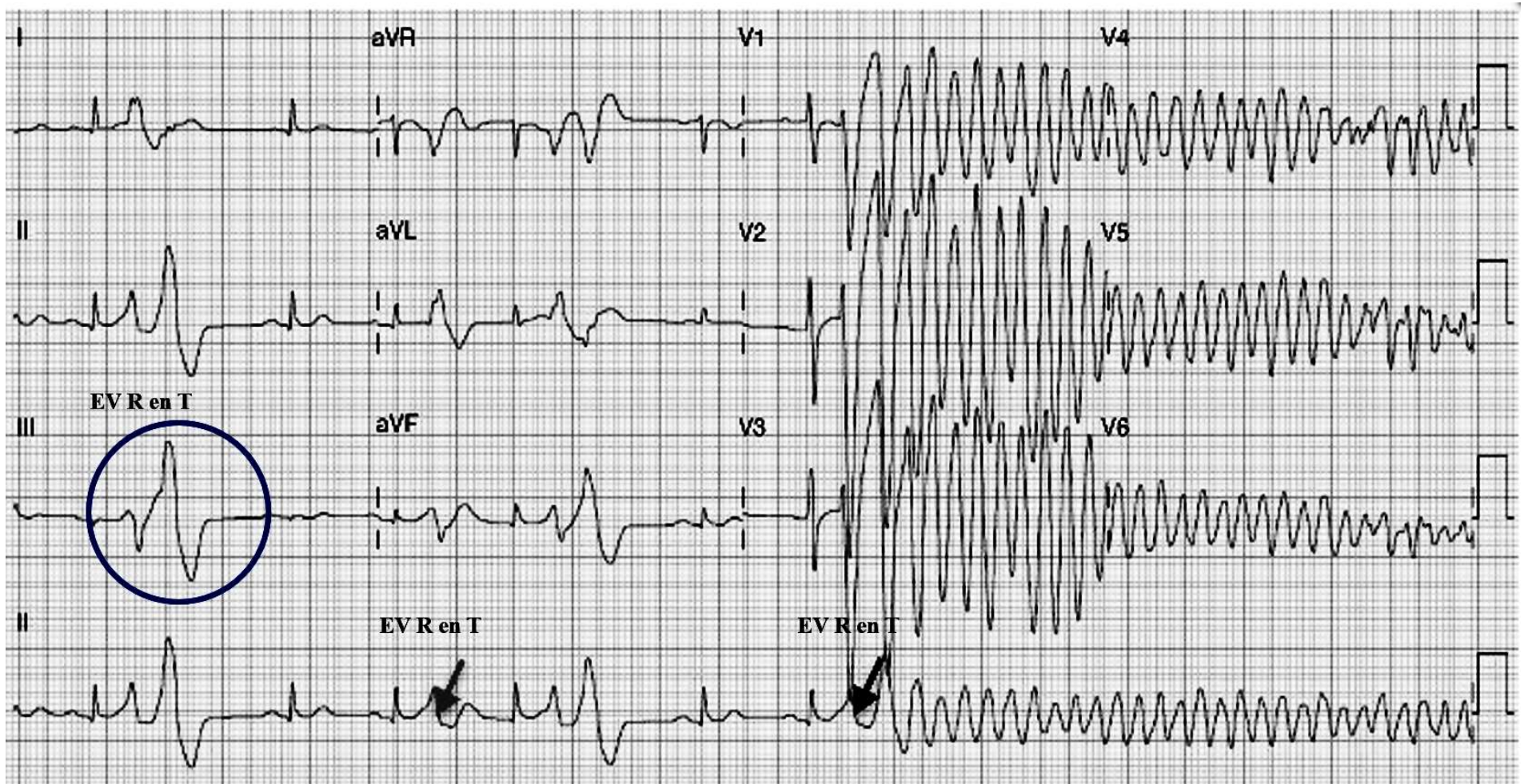
1.0x 1.0x 1.0x of 10 mm/mv 25mm/sec



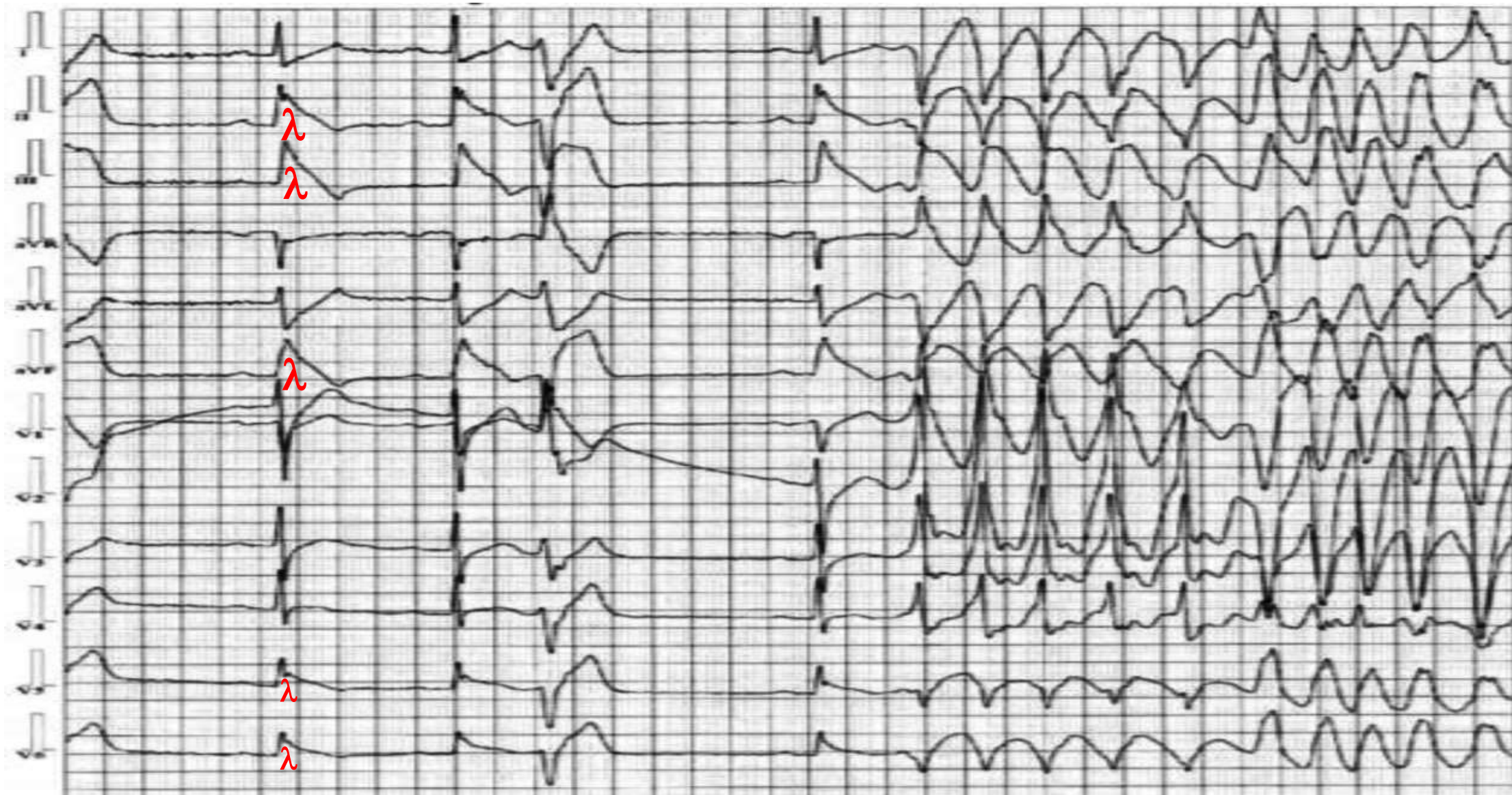
Ritmo sinusal, ondas T altas/en pico y de base estrecha u onda T pseudo simétrica en un paciente con SQTC. Aproximadamente 8 horas más tarde durante la misma prueba, el paciente revirtió espontáneamente a ritmo sinusal.

## Arritmias ventriculares

- TV polimórficas con EV primero, con acoplamiento muy corto
- Tormenta eléctrica: episodios sucesivos de FV



ECG registrado durante episodio sincopal que muestra ritmo sinusal. El trazado muestra intervalo QT más corto (320 ms) con EV frecuentes que causan EV R en T (flecha gris). Una EV (flecha negra) gatilla TV polimórfica lo que causa síncope.

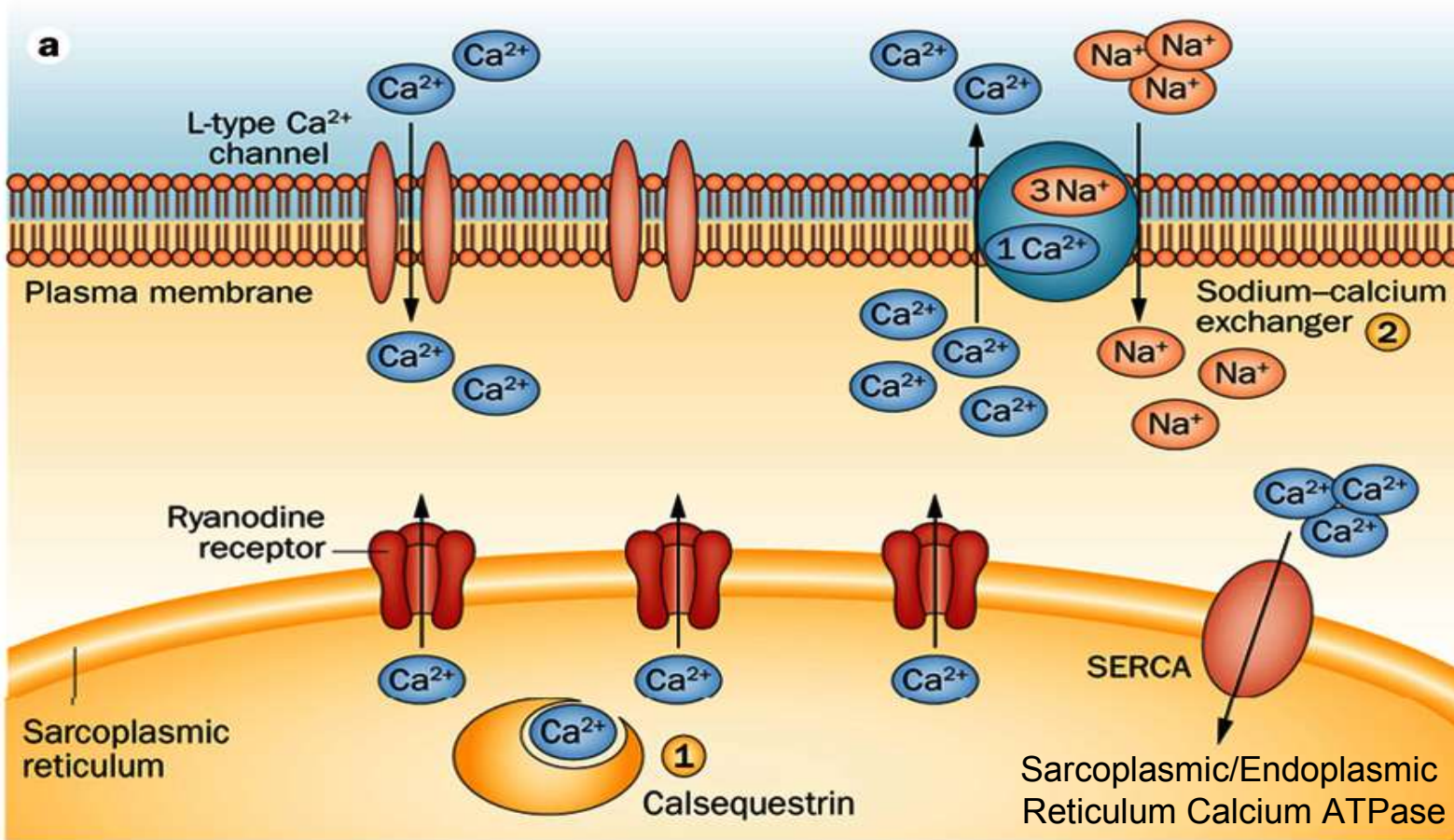


ECG de un paciente portador de síndrome de repolarización precoz Intervalo PR prolongado, presencia de la típica onda lambda en pared infero-lateral y extrasístoles ventriculares precoces con acoplamiento corto que desencadena TVP con dos patrones.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

Se sabe que mutaciones en cuatro genes – RYR2, Calsecuestrina (CASQ2), Triadina (TRDN) y Calmodulin 1 (CALM1) – causan TVPC o fenotipos relacionados de arritmias inducidas adrenérgicamente peligrosas para la vida. Se propone la presencia de otros locus aun no identificados.

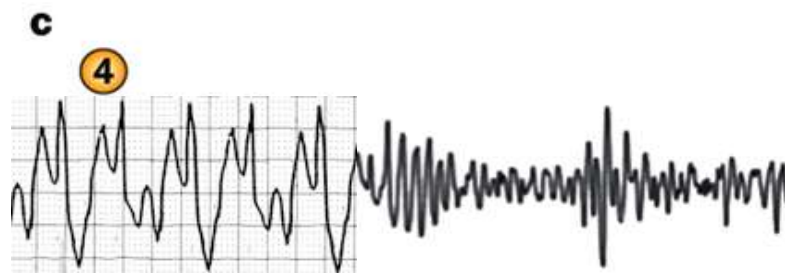
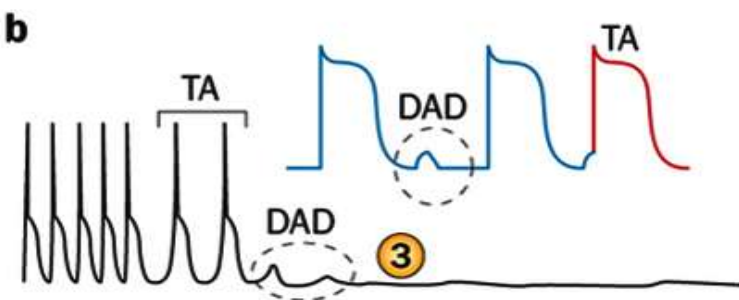
| TV polimórfica dependiente de catecolaminas (TVPC) o catecolaminérgica |                          |       |                |                    |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|----------------|--------------------|
| Arritmia                                                               | Cromosoma                | Gen   | Proteína       | Patrón hereditario |
| CPVT1                                                                  | 1q42-43                  | RYR21 | RyR cardíaco   | AD                 |
| CPVT2                                                                  | 1p11.13.3                | CASQ2 | Calsecuestrina | AR                 |
| CPVT3                                                                  | 7p22-p14                 | TRDN  | ?              | AD                 |
| (Bhuiyan 2007)                                                         |                          |       |                |                    |
| CPVT4                                                                  | 14q32.11 (Nyegaard 2012) | CALM1 |                | AD                 |
| Arritmia                                                               | Cromosoma                | Gen   | Proteína       | Patrón hereditario |



**a** It is a calcium-binding protein of the sarcoplasmic reticulum. The protein helps hold calcium in the cisterna of the sarcoplasmic reticulum after a muscle contraction, even though the concentration of  $\text{Ca}^{2+}$  in the sarcoplasmic reticulum is much higher than in the cytosol. A mutation in calsequestrin (1) causes a reduced threshold for calcium release and store overload-induced  $\text{Ca}^{2+}$  release (SOICR), which leads to calcium overload in the cytosol. Activation of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX (2) generates delayed after depolarization (DADs) (3).

**b** A schematic representation and an actual recording from a cardiac cell isolated from a *Casq2* knock-out mouse. DADs (blue) and triggered activity TA (red) are elicited by isoproterenol infusion.

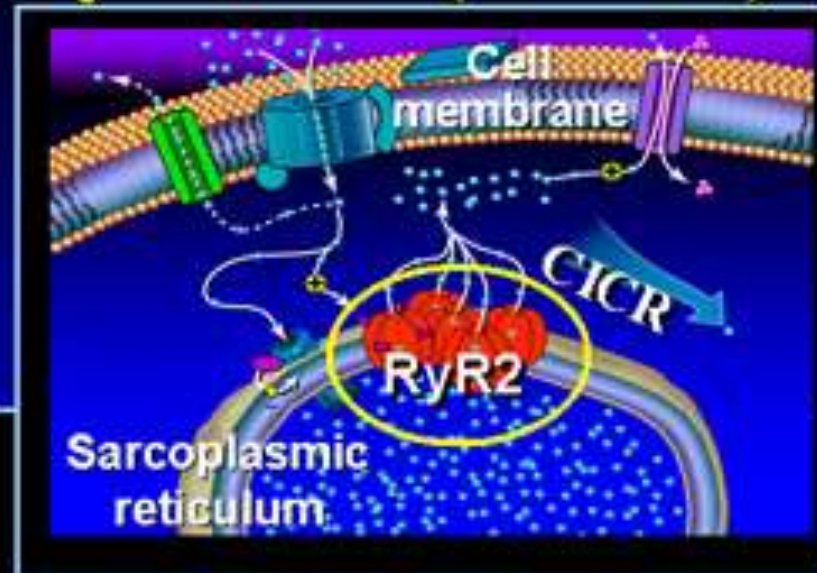
**c** These cellular abnormalities are the cause of the bidirectional VT and polymorphic VT observed in the CPVT (4).



# Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)



Cellular



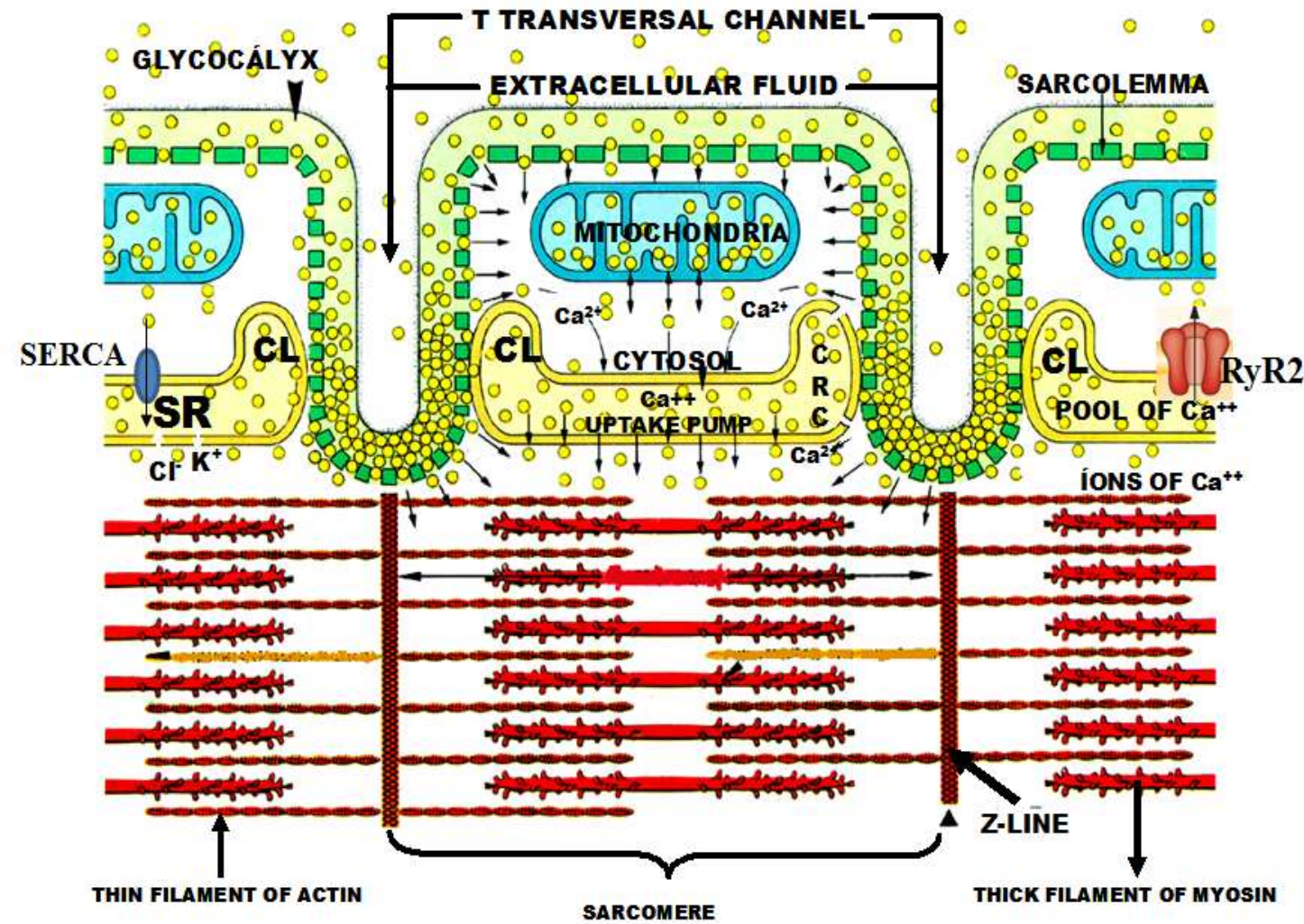
Molecular



*RyR2* (CPVT1, Ch 1q42.1-q43)

**Mutations in *RyR2* cause 2/3 of CPVT**

Priori et al. *Circulation* 2002;106(1):1479-1487



**SR** Sarcoplasmic reticulum ; **RyR2 (RyRs)** Rianodine Receptor ;  
**SERCA** Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase

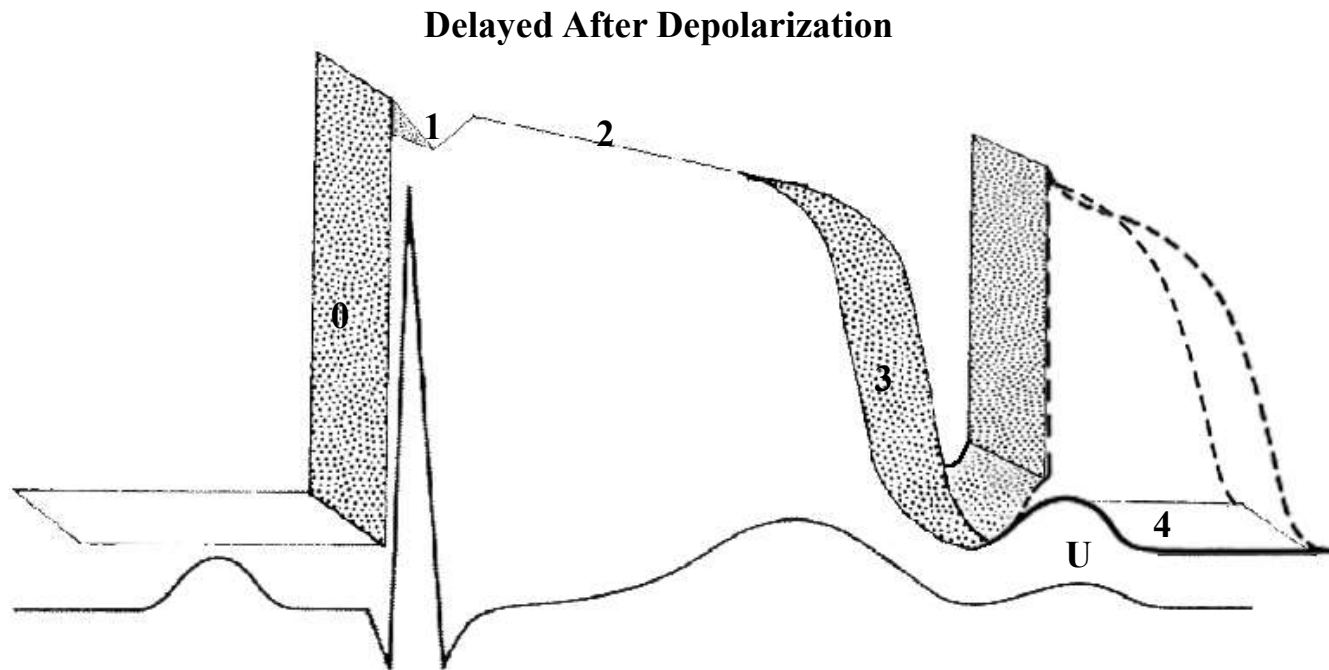
**RyR2 (RyRs)** Ryanodine receptors mediate the release of calcium ions from the sarcoplasmic reticulum an essential step in muscle contraction. Ryanodine receptors are very close to mitochondria and  $\text{Ca}^{2+}$  release from RyR has been shown to regulate ATP production in heart. stimulated to transport  $\text{Ca}^{2+}$  into the cytosol by recognizing  $\text{Ca}^{2+}$  on its *cytosolic side*, thus establishing a positive feedback mechanism; a small amount of  $\text{Ca}^{2+}$  in the cytosol near the receptor will cause it to release even more  $\text{Ca}^{2+}$  (calcium-induced calcium release/CICR).

**SERCA**(Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases) transfers  $\text{Ca}^{2+}$  from the cytosol of the cell to the lumen of the sarcoplasmic reticulum (SR) at the expense of ATP hydrolysis during muscle relaxation.

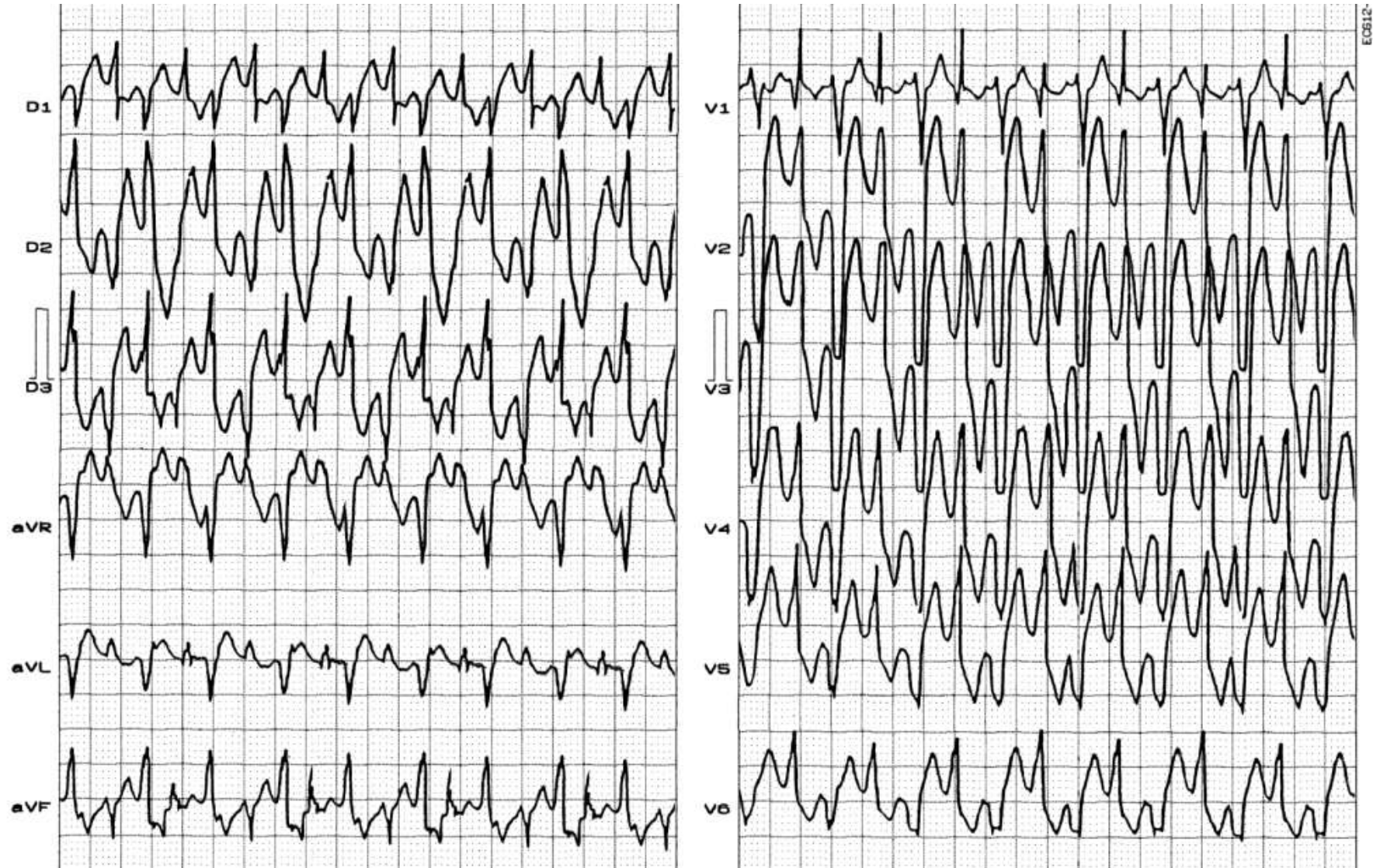
**Calsequestrin** is a calcium-binding protein of the SR. The protein helps hold calcium in the cisterna of the SR after a muscle contraction, even though the concentration of  $\text{Ca}^{2+}$  in the SR is much higher than in the cytosol. It also helps the SR store an extraordinarily high amount of  $\text{Ca}^{2+}$ . Each molecule of calsequestrin can bind 18 to 50  $\text{Ca}^{2+}$  ions.

## Electrophysiological mechanism in cases of CPVT

They are initiated by delayed afterdepolarizations (DADs) and triggered activity (**Mohamed 2007**), with focus the origin of which is in the proximal region of the right bundle, triggering activity and alternating activation of the LV by the left anterior and posteroinferior left fascicles of the left bundle branch. The events are caused by derangements of the control of intracellular calcium.



**DAD:** they are oscillations of the membrane potential that occur after having completed phase 3 of AP or in phase 4. When they reach the limit, they trigger a new AP. They are observed in high rates (tachycardia-dependent). Their mechanism is caused by the opening of the INS. channel, sensitive to intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. Causes: ischemia and reperfusion, digitalis intoxication: atrial, junctional, fascicular and VT, adrenergic stress (catecholamine-dependent VT), hypercalcemia, multifocal or chaotic atrial tachycardia: multiple foci with triggered automaticity by delayed after potentials in phase 4, originated by: increase of circulating catecholamines (CPVT), hypoxia, increase of  $\text{CO}_2$ , hypopotassemia, hypomagnesemia, etc, idiopathic VT of the right and left ventricular outflow tract (RVOT / LVOT) and some idiopathic VT, and CPVT.



ECG12-

Mujer, blanca, de 20 años, con síncope recurrente de etiología incierta luego de estrés emocional, portadora de miocardiopatía catecolaminérgica familiar. Se observan complejos QRS alternantes con morfología alternante de bloqueo de rama derecha e izquierda. El eje QRS se desplaza de  $-60$  a  $+120^\circ$ .

A vibrant tropical beach scene. In the foreground, the turquoise water of a lagoon or bay is visible. A wooden pier extends into the water, featuring several white lounge chairs and umbrellas. In the background, a large, multi-story white hotel building with many windows stands on a sandy beach. The sky is blue with some light clouds. The text "Muchas gracias!" is overlaid in the center of the image.

**Muchas gracias!**