

Simpatectomía cardíaca izquierda para tratar pacientes con SQTL resistentes a los beta-bloqueantes.

Dr. Lexin Wang, Ph. D.
Director, Investigación Cardiovascular
Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Charles Sturt
Wagga Wagga, NSW
Australia

Introducción

El síndrome de QT prolongado (SQTL) congénito es un trastorno de repolarización cardíaca prolongada, que se manifiesta mediante intervalos QT prolongados en ECG de superficie corporal y se caracteriza por taquicardia ventricular polimórfica, síncope/presíncope recurrente o muerte súbita cardíaca (1-3). Este trastorno hereditario es causado principalmente por mutaciones en los genes ubicados en los cromosomas 3, 4, 7, 11, 12, 17 y 21 que son responsables de la síntesis y función de los canales de potasio, sodio y calcio en los miocitos cardíacos. Estudios genéticos moleculares revelaron un total de ocho formas de SQTL congénito (2, 3). Se investigó en detalle la correlación fenotipo-genotipo en estudios experimentales y clínicos en los síndromes LQT1, LQT2 y LQT3 que constituyen más del 90% de los pacientes genotipificados con SQTL (4, 5). Estos estudios nos permitieron estratificar el riesgo de muerte súbita cardíaca y tratar pacientes genotipificados de forma efectiva.

Las opciones terapéuticas actuales para el SQTL incluyen terapia antiadrenérgica, cardiodesfibriladores implantables (CDI) y estimulación permanente (2, 3). La terapia antiadrenérgica con beta-bloqueantes orales son los pilares principales del tratamiento, el cual reduce la frecuencia de eventos cardíacos y muerte súbita cardíaca en hasta un 70% de los pacientes (6, 7). Sin embargo, un tercio aproximadamente de los pacientes con beta-bloqueantes aún experimentan ataques sincopales y más del 10% aún presentan paros cardíacos o muerte súbita cardíaca en el transcurso de la terapia. (6, 7).

Se puede utilizar la denervación simpática cardíaca izquierda (DSCI) como alternativa en pacientes que son resistentes a dosis completa de beta-bloqueantes. Se asocia la DSCI con un índice de éxito elevado en la prevención de eventos cardíacos y una reducción significativa en la mortalidad de pacientes con SQTL (8-11). Las técnicas quirúrgicas para la DSCI se mejoraron sustancialmente en las últimas tres décadas. La complejidad de la DSCI se redujo significativamente con la llegada reciente de la simpatectomía toracoscópica asistida por video y redujo la internación hospitalaria después de cirugía (10). Sin embargo, se requiere de ensayos clínicos a gran escala para evaluar los efectos a largo plazo de la DSCI en muerte súbita en pacientes con SQTL congénito.

Patogénesis de arritmias ventriculares en el SQTL

Los síntomas clínicos principales del SQTL, presíncope y síncope, se deben en gran parte a taquicardia ventricular polimórfica (Torsade de Pointes, TdP) o fibrilación ventricular. Se cree que

la disfunción de los canales de potasio, calcio o sodio en la membrana celular ventricular causa prolongación inhomogénea en la repolarización ventricular y aumenta la dispersión de repolarización (12). La dispersión de repolarización aumentada es responsable de la formación del movimiento circular o reentrada, el mecanismo más común de TdP en SQTL (13). El SQTL también conduce a post despolarización precoz, la cual desencadena latidos ventriculares ectópicos e inicia TdP en corazones con repolarización inhomogénea (13).

La actividad simpática tiene un papel muy importante en el desarrollo de arritmias y ataques sincopales en pacientes con SQTL. Los ataques presincopales y sincopales generalmente son desencadenados por activación simpática, como sobresaltos, sustos o ejercicio físico (2-3). Además la terapia antiadrenérgica con beta-bloqueantes reduce o previene eventos cardíacos, incluso TdP, destacando aun más la importancia de la inervación simpática (6,7).

DCSI en el tratamiento de SQTL resistente a beta-bloqueantes.

Los beta-bloqueantes han sido los pilares principales de la terapia para el SQTL congénito por más de dos décadas, previniendo o disminuyendo el riesgo de arritmia ventricular y ataques sincopales. En un estudio de 869 pacientes con SQTL tratados con beta-bloqueantes, las tasas de eventos cardíacos en casos índices y en familiares afectados se redujeron a menos de la mitad durante el período de estudio de 5 años (6). Sin embargo, el 32% de pacientes continuó con al menos un evento cardíaco durante los 5 años mientras tomaban beta-bloqueantes y un 14% tuvo otro paro (abortado o fatal) durante los 5 años con beta-bloqueantes (6). Obviamente que hay una necesidad de explorar terapias antiadrenérgicas alternativas en aquellos pacientes en los que los beta-bloqueantes fracasaron.

La extirpación quirúrgica de la inervación simpática cardíaca en pacientes con SQTL interrumpe el gatillo de TdP o fibrilación ventricular y cambia el sustrato arritmogénico en el SQTL (3, 4). En estudios previos en animales se halló que la estelectomía izquierda aumenta el umbral de fibrilación ventricular y prolonga efectivamente los períodos refractarios (14, 15). En humanos, la simpatectomía izquierda normaliza el intervalo QT prolongado, reduce la dispersión QT y de ese modo disminuye la probabilidad de arritmias malignas (8). Se descubrió que la DSCI reduce la liberación de norepinefrina a nivel ventricular y disminuye el riesgo de post despolarizaciones precoces y de mecanismos de reentrada de TdP (3,4).

Técnicas quirúrgicas de DSCI

La técnica más precoz, estelectomía izquierda, implica una ablación del ganglio estrellado izquierdo. A menudo produce Síndrome de Horner debido a la interrupción de las fibras nerviosas dirigidas a la región ocular por la parte superior del ganglio estrellado (8, 9, 16). La estelectomía izquierda sólo proporciona una denervación cardíaca limitada en los humanos y no ofrece una prevención adecuada de eventos cardíacos (11, 16). Un procedimiento mejorado, la simpatectomía cervicotorácica izquierda, implica una estelectomía izquierda completa y la extirpación de los 4 ó 5 primeros ganglios torácicos izquierdos. Este procedimiento conduce a una

denervación simpática cardíaca adecuada, pero también se asocia con el Síndrome de Horner (8, 9, 16).

Una novedad reciente relacionada con la cirugía de simpatectomía cardíaca es la simpatectomía izquierda torácica superior (SITS). En la misma, la parte inferior de los ganglios estrellados izquierdos y los 4 ó 5 primeros ganglios torácicos izquierdos se extirpan con SITS (9, 11). Este procedimiento produce una denervación simpática cardíaca adecuada y una incidencia muy baja de Síndrome de Horner, ya que las fibras simpáticas oculares no se tocan (9). Debido a estas razones, la SITS se ha convertido en una opción muy popular para la DSCI.

La desventaja principal de las técnicas mencionadas anteriormente es que la operación puede ser extensa y los pacientes generalmente quedan internados por varios días después de la cirugía. Recientemente, se ha desarrollado una simpatectomía toracoscópica asistida por video para tratar los pacientes con SQTL resistente a los medicamentos (10).

Bajo anestesia general, se ingresó a la cavidad pleural mediante dos incisiones pequeñas en el 3^{er} y 5^{to} espacio intercostal izquierdo en la línea del pliegue axilar medio. Se identificó la cadena simpática torácica izquierda y se reseccionó desde T1-T5. También se extirpó el tercio inferior del ganglio estrellado izquierdo. Este procedimiento sólo requiere de 15 minutos aproximadamente para completarse y no se asocia con complicaciones de importancia (10). Se da el alta a los pacientes 2-3 días después de la cirugía (10).

Los Efectos de la DSCI en el tratamiento del SQTL

Hasta la fecha no existe un ensayo clínico controlado y randomizado para evaluar sistemáticamente el efecto terapéutico a largo plazo de la DSCI en el SQTL. Nuestro conocimiento actual sobre DSCI se basa principalmente en observaciones clínicas menores de varios grupos cardiológicos alrededor del mundo (9-11).

El efecto de la DSCI en el intervalo QT o QTc varía de paciente a paciente. Alrededor de un tercio de los pacientes experimentará una reducción del QTc no significativa luego de la cirugía. En otros, existe sólo una leve reducción del QTc, pero los síntomas clínicos pueden mejorarse considerablemente (10, 17). Sin embargo, para aquellos que tienen acortamiento de QTc, la disminución promedio de QTc es entre 30-40 ms (11, 17). Los pacientes que continúan presentando un QTc de 500 ms o más 6 meses después de cirugía, tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos posteriores y se debe considerar el implante de CDI (11).

Un estudio reciente en 147 pacientes que se sometieron a DSCI mostró que este procedimiento redujo significativamente los eventos cardíacos serios, tales como ataques sincopales y paros cardíacos (11). Luego de la DSCI, el riesgo en 5 años para paros cardíacos abortados y muerte súbita cardíaca es del 8% y 3% respectivamente. La supervivencia en 5 años es aproximadamente del 97% (11). Estos datos sugieren que la DSCI mejora los resultados clínicos en pacientes que no responden a dosis completas de beta-bloqueantes.

Es de interés notar que la frecuencia cardíaca, la función del ventrículo izquierdo y la tolerancia a ejercicios permanecieron en gran parte sin cambios luego de DSCI (17). Esto se debe al hecho de que aunque la inervación simpática cardíaca es interrumpida por la cirugía, la producción

sistemática de catecolaminas no es afectada aun, lo que mantiene función cardíaca y frecuencia cardíaca normales.

DSCI y CDIs

El uso de CDI en el SQTL aumentó sustancialmente en los últimos años. Los CDIs son capaces de interrumpir TdP o la fibrilación ventricular efectivamente y prevenir la muerte súbita (2, 3) en pacientes con SQTL. Sin embargo, es importante darse cuenta de que los CDIs no previenen la ocurrencia de arritmias ventriculares peligrosas para la vida. Además, los CDIs son relativamente caros en muchos países en vías de desarrollo y su uso en pacientes con SQTL es poco común en esta etapa (7). Muchos pacientes con CDI aún requieren de terapia antiadrenérgica, como beta-bloqueantes, para suprimir la arritmia y para reducir el número de descargas del CDI (2,3). Datos recientes muestran que en pacientes que recibieron el CDI, la DSCI reduce el número medio de descargas hasta un 95% (11). Por lo tanto, la DSCI y el CDI se pueden utilizar para complementarse mutuamente al ofrecer prevención de muerte súbita, prolongando la vida útil de los dispositivos CDI y mejorando la calidad de vida a través de la reducción en el número de descargas del CDI (11).

Conclusiones

La DSCI es una terapia antiadrenérgica efectiva para el SQTL congénito resistente a los medicamentos. La DSCI reduce significativamente la frecuencia del síncope y del paro cardíaco, mejorando la sobrevida de 5 años en pacientes en los que la terapia con beta-bloqueantes solamente fracasó. La simpatectomía toracoscópica asistida por video simplificó el procedimiento de DSCI y puede mejorar la aceptación de pacientes y sus médicos. La DSCI parece ser especialmente ventajosa en países donde los CDIs no están disponibles o son demasiado caros. Los CDIs aun son el medio más efectivo en la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con SQTL. Los CDIs mejoran todavía más la sobrevida y la calidad de vida en pacientes resistentes a medicamentos, cuando se utilizan en combinación con DSCI.

Referencias

1. Jervell A, Lang-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT-interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
2. Wang LX. Congenital long QT syndrome: 50 years of electrophysiological research from cell to bedside. *Acta Cardiol* 2003; 58:133-8.
3. Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67:347-56.
4. [Schwartz PJ](#), [Priori SG](#), [Spazzolini C](#), et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:89-95.
5. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339:960-965.

6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000; 101:616-623.
7. Li C, Hu D, Qin X, et al. Clinical features and management of congenital long QT syndrome: a report on 54 patients from a national registry. *Heart Vessel* 2004; 19:38-42.
8. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285:903-904.
9. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome: A worldwide report. *Circulation* 1991; 84:503-511.
10. Li J, Wang LX, Wang J. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:870-873.
11. Schwartz PZ, Priori SG, Cerrone M et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004; 109:1826-1833.
12. [El-Sherif N](#), [Caref EB](#), [Yin H](#), [Restivo M](#). The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996; 79:474-492.
13. [El-Sherif N](#). Mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: On hermeneutic. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:973-976.
14. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37:1034-1040.
15. Schwartz PJ, Verrier RL, Lown B. Effects of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness. *Circ Res* 1977; 40:536-540.
16. Wang LX. Role of left cardiac sympathetic denervation in the management of congenital long QT syndrome. *J Postgrad Med* 2003; 49:179-181.
17. Li C, Hu D, Shang L, et al. Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. *Heart Vessel* 2005; 20:137-141.