

## Acortamiento del intervalo PR en los pacientes con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Macarov L.M., Kurileva T.A., Chuprova S.N., Komoliatova V.N.

*Departamento de diagnóstico de arritmias. Centro de investigaciones de arritmias del Instituto de Pediatría y Cirugía Infantil de Moscú (Ministerio de Salud de Rusia).*

Anualmente, en los Estados Unidos mueren entre 5000 a 7000 niños o 1,5 a 8,0 de cada 100 000. Muerte súbita (MS) cardíaca es responsable del 5% de todos los casos de las muertes infantiles, excluyendo los pacientes con el Síndrome de Muerte Infantil Súbita (SIDS, Sudden Infant Death Syndrome) (1). Habitualmente, se descubren las causas cardiológicas o no cardiológicas de MS en jóvenes y niños, no obstante, en el 18% de los casos, estas no se detectan (1,2). Unas de las causas principales de MS cardíaca en jóvenes y niños sin cardiopatías subyacentes son las enfermedades eléctricas primarias o “canalopatías”. Actualmente, las “canalopatías” incluyen: síndrome del QT prolongado, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome del QT corto y, con algunas restricciones, displasia (cardiomiopatía) arritmogénica del ventrículo derecho (2-9). Casi todas las “canalopatías” son síndromes clínico-electrocardiográficos, cuyo diagnóstico inicial, en la mayoría de los casos, surge de los cambios típicos en el ECG y síntomas de las “canalopatías” (síncope, casos de MS entre los familiares). En los pacientes asintomáticos, el diagnóstico se basa en los cambios típicos del ECG (prolongación o acortamiento del QT, elevación del segmento ST, etc.).

Para el diagnóstico diferencial dentro del grupo de las “canalopatías”, pueden utilizarse los siguientes ECG criterios: patrones ECG de distintas variantes del síndrome del QT prolongado (3), tipos de elevación del segmento ST en el síndrome de Brugada (4), variantes del acortamiento del QT (típico o pausa-dependiente) (5). Se han determinado los criterios diagnósticos “mayores” y “menores” para displasia (cardiomiopatía) arritmogénica del ventrículo derecho (VD) (6). De todas las patologías mencionadas, únicamente taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) se diagnostica en el momento del registro de esta arritmia ventricular típica que puede transformarse en un trastorno fatal y provocar MS (7-12). Por lo tanto, para la prevención de MS en estos pacientes sería necesario desarrollar los criterios del diagnóstico temprano y preclínico de TVPC. El propósito principal de nuestra investigación es la evaluación de las características específicas del ritmo sinusal en los pacientes con TVPC, que pueden ayudar a detectar

precozmente los grupos de alto riesgo, tanto en población general, como entre los pacientes sintomáticos.

### Material y métodos

Se evaluaron 20 pacientes con TVPC, entre 3 y 7 años de edad (promedio  $10,6 \pm 3,4$  años): 11 varones y 9 niñas. Los criterios de inclusión, determinados por el ECG, treadmill test o monitoreo Holter, fueron los siguientes: “colgajos” de taquicardia de 3 o más latidos con QRS ancho ( $> 120$  msec); como mínimo, 2 complejos de morfología distinta dentro de un “colgajo”; frecuencia mayor de 120/min o superior del 25% de la frecuencia normal, correspondiente a la edad del paciente (13); disociación AV dentro del “colgajo”. Se excluyeron los pacientes con cardiopatías subyacentes, síndrome del QT prolongado ( $QTc > 440$  mc), elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Ninguno de los pacientes incluidos recibía digoxina. Para demostrar el carácter idiopático de las arritmias en los pacientes seleccionados y descartar enfermedades cardíacas estructurales, coronaropatías, enfermedades crónicas concomitantes, trastornos electrolíticos, se utilizaron los siguientes métodos diagnósticos: interrogatorio, examen físico, análisis de laboratorio (sangre y orina), ECG, radiografía y ecocardiografía. A todos los pacientes se les efectuaron ECG estándar de reposo y monitoreo Holter de 24hs (equipo Oxford Medilog, UK). Los datos obtenidos se compararon con las normas para ECG (13) y Holter (14), correspondientes a la edad y el sexo de los pacientes. Intervalo QTc se calculó con la fórmula  $QTc = QT/\sqrt{RR}$  y el valor del intervalo QTc se consideraba prolongado, cuando el superaba 440 msec. En los casos de arritmias sinusales, para el cálculo de QTc se utilizó un valor promedio de los intervalos RR. Con los resultados del monitoreo Holter, se evaluaron los parámetros temporales promedios (time-domain) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y se calculó el índice circadiano (IC), como la relación entre el promedio de la FC diurna y nocturna (4,15).

Los cálculos estadísticos se efectuaron con el paquete de programas “Statistica”.

### Resultados

Los primeros episodios de TV polimórfica se diagnosticaron con los siguientes métodos: con el monitoreo Holter - 12 (60%), con el ECG de reposo - 6 (30%) y con treadmill test – 2 (10%). Las arritmias registradas fueron taquicardias ventriculares bidireccionales, con morfologías de hemibloqueos anterior y posterior transitorios en las derivaciones estándares y bloqueos de rama derecha en las derivaciones precordiales (Figura1).

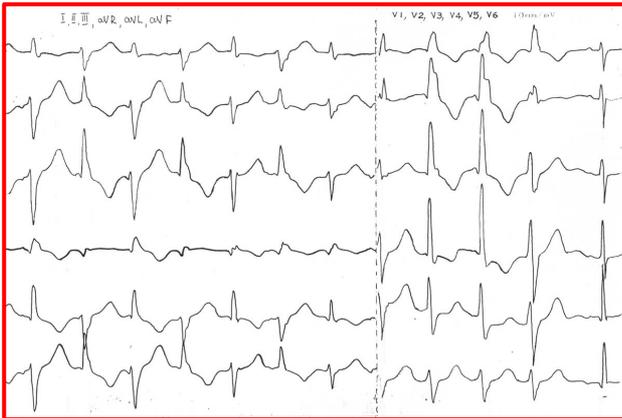


Fig.1 Registro de taquicardia ventricular bidireccional con FC 140/min en un varón de 1 año de edad. En las derivaciones estándares se evidencia alternancia del eje eléctrico de los complejos QRS y en las derivaciones precordiales, bloqueo de rama derecha.

En 13 (65%) pacientes estudiados con un ECG de reposo o monitoreo Holter, se detectó un acortamiento transitorio del intervalo PR ( $PR < 0,11$  seg), sin signos electrocardiográficos del síndrome de Wolf-Parkinson-White (Fig.2). Además, en los 6 de estos pacientes, el síndrome de Wolf-Parkinson-White se había descartado con los estudios electrofisiológicos invasivos o no invasivos. En 7 pacientes, el acortamiento del PR fue transitorio, con la normalización periódica de la conducción AV. Durante los estudios electrofisiológicos, no se desencadenaron TV, sin embargo, se provocó una taquicardia supraventricular por reentrada nodal, la que fue ablacionada con radiofrecuencia. No obstante, en estos pacientes con monitoreo Holter se detectaron los episodios de TVPC.

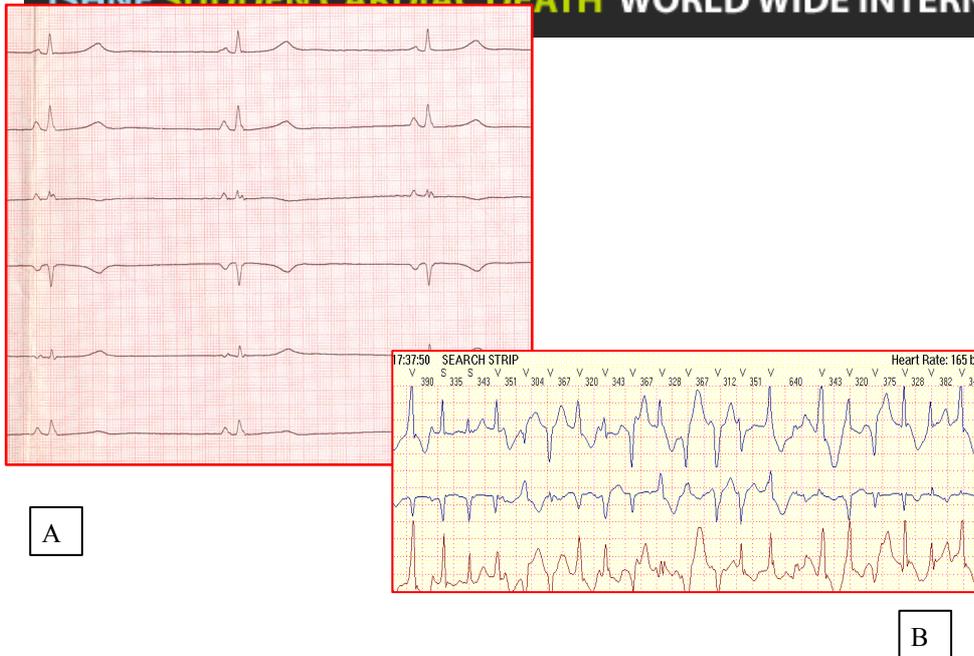


Fig.2 En el ECG de 12 derivaciones, se evidencia bradicardia sinusal de 50/min (A) con acortamiento del intervalo PR (0,1 seg); en el registro Holter (B), se detecta TV bidireccional con FC de 160-180/min, desencadenada con esfuerzo físico en una niña de los 9 años de edad.

En su historia clínica, todos los pacientes con TVPC presentaron episodios sincopales, provocados por el esfuerzo físico (baile, ejercicios de musculación, atletismo, etc.) o estrés emocional. Seis pacientes habían recibido tratamiento neurológico por el presunto diagnóstico de epilepsia. En el grupo sin el acortamiento del intervalo PR, la frecuencia de los episodios sincopales, antes de comenzar el tratamiento, fue de 1 a 2 casos por año (un promedio de  $0,6 \pm 0,89$  casos por año); en el mismo tiempo, entre los niños con el acortamiento del PR, esta frecuencia constituyó  $9,1 \pm 9,2$  casos por año (3 a 36 casos por año). Cuatro pacientes con el acortamiento del PR presentaron antecedentes de MS y síncope entre los familiares de la primera línea. Dos pacientes fallecieron súbitamente durante el seguimiento. Entre los pacientes con el acortamiento del PR, la FC en reposo fue de  $56,3 \pm 8,7$  por minuto, para un valor promedio normal (para sexo y edad) de  $88 \pm 11$  por minuto. En los pacientes con la conducción AV conservada, correspondientes valores fueron  $78,1 \pm 2,8$  y  $83,1 \pm 16,8$  por minuto ( $p > 0,05$ ). Un paciente con el acortamiento del PR presentó bloqueo completo de rama derecha. Durante el monitoreo Holter, en 6 pacientes (46,2%) se registraron episodios de TV bidireccional y, además de eso, “colgajos” de taquicardia paroxística supraventricular (TPS) y FA paroxística, que ocurrieron en forma aislada y también antes, “dentro” o después de los episodios de TV (Figura 3). Tres pacientes (27,3%) presentaron disociación AV. En la figura 4 se muestra perfil circadiano de 372 episodios de TV, registrados con Holter. En general, estos episodios de TV ocurrieron durante periodos de la actividad de los pacientes, pero, algunas veces, los episodios se registraron durante el sueño (con frecuencia de 110-120/min). No se detectaron diferencias en el

perfil circadiano de las arritmias entre los pacientes con el acortamiento del intervalo PR y con el PR normal.

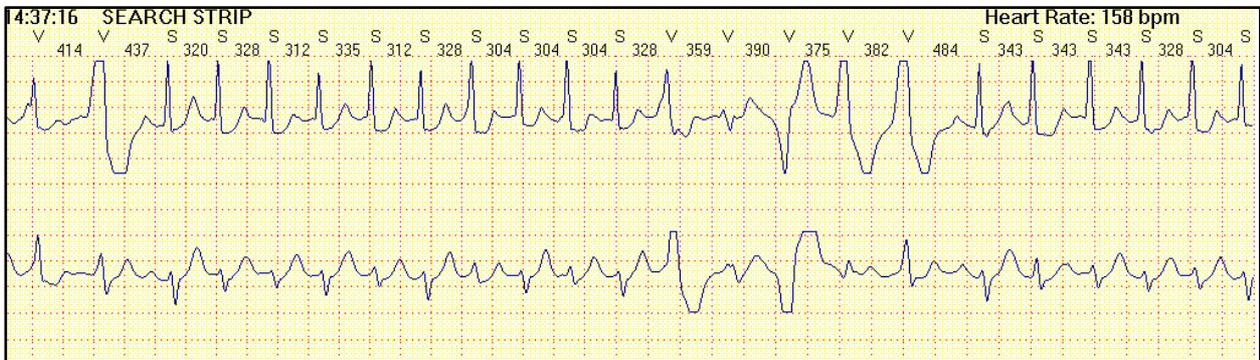


Fig.3 Registro Holter de una niña de los 11 años de edad. Se observa TPS de 192/min y “colgajos” de TV bidireccional de 150-160/min, “dentro de” TPS.

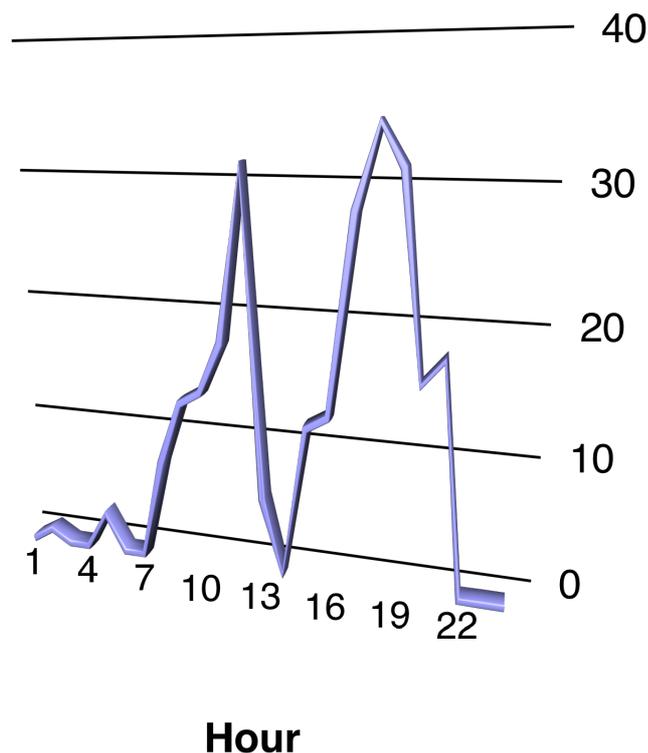


Fig. 4. Perfil circadiano de 372 episodios de TV polimórfica bidireccional, registrados en 20 pacientes de 3 a 17 ( $10,6 \pm 3,4$ ) años de edad, con monitoreo Holter.

Los valores de indicadores de la VFC en todos los pacientes con el acortamiento del PR fueron aumentados, si se los comparaba con los valores normales (según sexo y edad): Mean  $870,5 \pm 125$  msec vs.  $706 \pm 46$  msec ( $p < 0,05$ ); SDNN  $237 \pm 71$ msec vs.  $153 \pm 26$  msec ( $p > 0,05$ );

SDNNi  $130 \pm 45$  mseg vs.  $78 \pm 14$  mseg ( $p < 0,05$ ); SDANNi  $199 \pm 68$  mseg vs.  $134 \pm 34$  mseg ( $p > 0,05$ ); rMSSD  $117 \pm 44$  mseg vs.  $60 \pm 12$  mseg ( $p < 0,05$ ), pNN50  $47 \pm 12$  % vs.  $27 \pm 12$  % ( $p < 0,02$ ); IC  $1,49 \pm 0,13$  vs.  $1,29 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ). Bajo el tratamiento con beta-bloqueantes (propranolol, atenolol, nadolol 1-2 mg/kg) y en un caso con propafenona (10 mg/kg) y combinación de atenolol y verapamilo (3 mg/kg), se observó un aumento de Mean (disminución de la FC), de  $870,5 \pm 114$  mseg hasta  $885,4 \pm 113$  mseg, lo que habitualmente ocurre con el uso de beta-bloqueantes. Sin embargo, los otros indicadores de la VFC presentaron una disminución estadísticamente no significativa, con tendencia a la normalización.

### Discusión

En las publicaciones anteriores ya ha sido demostrada tendencia a bradicardia en los pacientes con TVPC (7-12). No obstante, nosotros no encontramos publicaciones sobre la asociación entre la TVPC y el acortamiento del intervalo PR. Probablemente, esto se deba a la cantidad muy reducida de este tipo de pacientes. Por lo tanto, es muy difícil evaluar las características clínico-electrocardiográficas de este tipo de arritmias. Hasta la actualidad, el estudio de N. Sumimoto y colaboradores (8) ha sido el más importante. Este estudio incluyó 29 pacientes (edad promedio  $10,3 \pm 6,1$  años) con TVPC. Los pacientes incluidos no presentaban síndrome de preexcitación y su intervalo PR promedio fue de  $0,13 \pm 0,02$  seg, lo que puede ser considerado como un intervalo PR corto, sobre todo en el contexto de la FC de  $59 \pm 11$ /min. En los pacientes que fallecieron súbitamente, el intervalo PR fue más corto que entre los sobrevivientes ( $0,131 \pm 0,07$  vs.  $0,135 \pm 0,023$ , respectivamente). A. Leenhard y colaboradores (7) presentaron análisis de 21 pacientes pediátricos con TVPC. En este estudio se tomaron en cuenta los criterios similares a los nuestros: morfología de la TV, bradicardia sinusal, TPS, síncope y antecedentes familiares de MS, intervalo QT, etc. Sin embargo, el acortamiento del intervalo PR no fue destacado como un signo típico de estos pacientes. En el trabajo de H. Swan y colaboradores (12) se evaluaron 14 pacientes con TVPC, de los cuales 9 pacientes presentaron síncope, inducidos por esfuerzo físico. En ninguno de los pacientes se detectaron trastornos de conducción AV (ni en el ECG, ni en el estudio electrofisiológico (EEF)). Cabe destacar que EEF invasivo no desencadenó arritmias ventriculares en ninguno de los casos, lo que destaca un papel importante de los estudios electrocardiológicos no invasivos para el diagnóstico de este tipo de arritmia.

No obstante, fueron publicadas algunas descripciones de casos clínicos, cuyos autores mencionaron el acortamiento del PR en los pacientes con TVPC. Asimismo, en el trabajo de D. Reid y colaboradores (16) se describió una niña inglesa de 6 años de edad con un episodio de TV bidireccional; su intervalo PR fue corto (0,11 seg). Hubo también otras descripciones del acortamiento del intervalo PR en los pacientes de distintas edades y grupos étnicos, que

presentaron episodios de TVPC (17-19). Todo esto apoya nuestra idea sobre el acortamiento del intervalo PR, como un patrón electrocardiográfico típico de algunos variantes de TVPC en los niños. Los autores de los trabajos mencionados no destacaron la asociación entre el acortamiento del PR y TVPC, probablemente, porque los casos descritos fueron muy aislados. Sin embargo, nosotros consideramos esta asociación como un fenómeno muy importante, ya que se ha demostrado que este patrón electrocardiográfico se observa frecuentemente (mayor de lo que se consideraba antes) entre los pacientes con TVPC; y además, no depende del grupo étnico del paciente (20). En nuestro estudio el grupo étnico no fue de todo homogéneo, pero la mayoría de los pacientes fueron europeos del Este del continente.

Aún, está poco estudiada relación entre el enlentecimiento de conducción AV y los mecanismos de desarrollo de las arritmias ventriculares malignas. Es bastante típica la aparición de las arritmias supraventriculares en los pacientes con el acortamiento del intervalo PR (21). Este acortamiento también es típico para algunas enfermedades metabólicas congénitas (enfermedad de Pompe, Fabri) y distrofinopatías (22-24). No obstante, nuestro estudio no incluyó los pacientes con estas patologías. En el estudio de S. Hang y colaboradores (25), el acortamiento del PR se manifestó con el aumento patológico de la estimulación simpática en un paciente con feocromocitoma, el acortamiento mencionado fue desapareciendo luego de haber extirpado este tumor catecolaminérgico. El mecanismo del desarrollo de TV bidireccional está relacionado con exagerada sensibilidad del miocardio a los estímulos adrenérgicos. Entre los indicadores de VFC, el que más refleja el aumento de la susceptibilidad a los catecolaminas es el índice circadiano mayor de 1,45 (15). La existencia de vías accesorias en nuestros pacientes se descartó con EEF (realizado en algunos de nuestros pacientes) y con el carácter transitorio del acortamiento del PR. Fueron descritos diferentes tipos de TPS en los pacientes con TVPC (7-9), sin embargo, el valor pronóstico de TPS en estos pacientes no está definido.

Para el tratamiento de nuestros pacientes se usaron beta-bloqueantes (1-2 mg/kg), en los casos de TPS, antagonistas cálcicos (verapamilo) o su combinación con beta-bloqueantes. En un solo paciente, el tratamiento se comenzó con propafenona (10 mg/kg), que también posee características de beta-bloqueantes (26). Bajo el tratamiento mencionado, todos los niños presentaron mejoría en su cuadro clínico: los episodios sincopales y los de taquicardia ventricular, no se repitieron más o se repitieron con menor frecuencia. En el mismo tiempo, 2 pacientes con el acortamiento transitorio del PR se murieron súbitamente durante el período de seguimiento.

En definitiva, los niños con la forma sincopal de TVPC maligna presentan patrón electrocardiográfico típico que incluyó: acortamiento del intervalo PR, bradicardia sinusal y aumento del IC en monitoreo Holter.

Se conoce que los pacientes con TVPC suelen presentar dos tipos de mutaciones genéticas: en los genes que codifican receptores de rianodina 2 (RyR2) y calsecuestrina2 (CASQ2), localizados en cromosoma 1g42-g43. Estas mutaciones provocan liberación exagerada de los iones de Ca desde el retículo sarcoplasmático, lo que produce una sobrecarga cálcica intracelular. El mecanismo mencionado es la base patofisiológica de TVPC tipo 1; las taquicardias de tipo 2 (TVPC 2) se deben a los trastornos de calsecuestrina (CASQ2), una proteína importante para la captación del calcio en el retículo sarcoplasmático. Esta proteína tiene una relación funcional con los receptores RyR2 y también influye sobre la sobrecarga cálcica intracelular (7-9). Los criterios clínico-electrocardiográficos del diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de TVPC aún no están definidos. A diferencia de otros grupos de investigación, nosotros demostramos la asociación entre el acortamiento del intervalo PR y la evolución maligna de TVPC. Sería necesario llevar a cabo otros estudios electrofisiológicos y genéticos moleculares para correlacionar los cambios clínico-electrocardiográficos y mecanismos patofisiológicos de TVPC con trastornos genéticos específicos en el nivel de los cardiomiocitos. La ausencia de estos estudios genéticos fue una de las limitaciones importantes de nuestro estudio.

**Conclusiones:**

1. En los niños, TVPC es un trastorno heterogéneo con diferentes presentaciones de su cuadro clínico-electrocardiográfico;
2. Uno de los variantes de TVPC en los niños se caracteriza por bradicardia sinusal y acortamiento del intervalo PR ;
3. En todos los pacientes con síncope de etiología no aclarada, bradicardia y acortamiento del PR, para descartar la posibilidad de TVPC, se deberían realizar: ECG, monitoreo Holter y/o treadmill test,.

**Bibliografía**

1. Berger S., Dhala A., Friedberg Z. Sudden cardiac death in infant, children and adolescents. *Ped Cardiology* 1999; 46 (2): 221 -234
2. Morentin B, Paz Suarez-Mier M, Audicana C, Aguilera B, Manuel Garamendi P, Elexpe X. Incidence and causes of sudden death in persons less than 36 years of age. *Med Clin*. 2001 Mar 3;116(8):281-5.
3. Moss A. The Long QT interval syndrome. *The American Journal of Cardiology* 1997; 20:p. 17-19.

4. Widle A., Antzelevitch., Borggrefe M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *European Heart Journal* (2002);23:1648-1654
5. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94(2):99-102
6. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini on behalf of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology, supported by the Schoepfer Association. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215-218
7. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Dien Do Ngoc, Coumel P, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children A 7-Year Follow-up of 21 Patients. *Circulation*. 1995;91:1512-1519.)
8. Sumitomo N., Harada K., Nagashima M. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristic and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89: 66-70.
9. Leite LR, Ponzi Pereira KR, Alessi SR, de Paola AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. An important diagnosis in children with syncope and normal heart. *Arq Bras Cardiol* 2001 Jan;76(1):63-74
10. Eisenberg SJ, Scheinman MM, Dullet NK, Finkbeiner WE, Griffin JC, Eldar M, Franz MR, Gonzalez R, Kadish AH, Lesh MD. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995 Apr 1;75(10):687-92
11. Priori S, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli G. Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia *Circulation*. 2001;103:196.)
12. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2035–2042.
13. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2001 Apr;22(8): p.702-11
14. Makarov L. Holter monitoring in children: what is normal? *Annals of Noninvasive Electrocardiology* Vol 3 (3) Part 2, July.- 1998.- p. 35, N 139. Futura Publ.Co, Armonk, New York, USA
15. Makarov L. Circadian Index, as a Additional Parameter for Assessment of the Heart Rhythm in Patients With Heart Failure. *World web symposium heart failure*. April 2006  
[www.hf-symposium.org](http://www.hf-symposium.org)

16. Reid D., Tynan M., Fitzgerald G. Bidirectional tachycardia in a child. *British Heart J.* 1975;37:339-344
17. Fisher J., Krikler D., Hallide-Smith A. Familial Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *JACC*1999;34 (7): 2015-22
18. McRae JR, Wagner GS, Rogers MC, Canent RV. Paroxysmal familial ventricular fibrillation. *J Pediatr.* 1974 Apr;84(4):515-8.
19. Wren C, Rowland E, Burn J, Campbell RW. Familial ventricular tachycardia: a report of four families. *Br Heart J.* 1990 Mar;63(3):169-74
20. Makarov L., Kyrileva T., Chuprova S. Short PR interval, high circadian index and bradycardia – pattern with high risk of syncope and sudden death in children with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Europ Heart J* 2004; 25: 222, (Suppl. Abstract).
21. Benditt DG, Pritchett LC, Smith WM, Wallace AG, Gallagher JJ. Characteristics of atrioventricular conduction and the spectrum of arrhythmias in Lown-Ganong-Levine syndrome. *Circulation* 1978 Mar;57(3):454-65
22. Finister J., Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003;99:1-19
23. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol.* 1994 Jul 15;74(2):203-4.
24. Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child.* 1974 Nov;128(5):622-6.
25. Pazare AR, Patil SM, Tankhiwale SR. Short PR interval and abnormal systolic time interval as a method of carrier detection in maternal relations of patients with muscular dystrophy. *J Assoc Physicians India* 1992 Feb; 40(2):82-3
26. Huang SK, Rosenberg MJ, Denes P. Short PR interval and narrow QRS complex associated with pheochromocytoma: electrophysiologic observations. *J Am Coll Cardiol* 1984 Mar;3(3):872-5
27. Puech P., Brugada J. A clinical classification of antiarrhythmic drugs. From: Brugada P., Wellens H. *Cardiac arrhythmias: Where to go from here?* Mount Kisco, NY Futura Publ. Co. 1987, p.485-493.