

Utilidad de Prueba de Epinefrina en Síndrome de QT Prolongado Congénito.

**Dr. Wataru Shimizu, PhD
División de Cardiología, Departamento de Medicina Interna,
Centro Nacional Cardiovascular. Suita, Japón**

Datos de contacto:

**Dr. Wataru Shimizu
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
National Cardiovascular Center,
5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan
TEL: 81-6-6833-5012 FAX: 81-6-6872-7486
E-mail: wshimizu@hsp.ncvc.go.jp**

El Dr. Shimizu tuvo el respaldo de la Fundación de Investigación de Hoansha, de la Fundación de Investigación de Japón para la Farmacología Clínica, del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencias y Tecnología, Proyecto Principal para Biosimulación, y subsidios de investigación en ciencias y salud (H18 – Estudio del Genoma Humano - 002) del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, Japón.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se resucitó con éxito a un niño japonés de 14 años tras un paro cardíaco (casi se ahoga) mientras nadaba y fue derivado al Centro Nacional Cardiovascular para evaluar su diagnóstico y tratamiento. No tenía historia previa de síncope. El examen médico y los datos de laboratorio eran normales en el momento de la internación. Ninguna de las radiografías y ecocardiogramas torácicos detectaron hallazgos anormales. Su ECG basal de 12 derivaciones mostró intervalo QT corregido (QTc) prolongado (442 ms) límite (Figura 1A).¹ El estudio de la familia incluyó a sus padres y a dos hermanas menores y ninguno mostró historia de síncope o de paro cardíaco y tampoco prolongación QT en sus ECG basales de 12 derivaciones.

Se condujo una prueba de epinefrina utilizando nuestro propio protocolo (inyección en bolo de 0,1 µg/kg seguida de infusión continua de 0,1 µg/kg). La epinefrina prolongó el QTc en forma notable (585 ms) e indujo torsade de pointes (TdP) abortada espontáneamente (Figura 1B),¹ lo que sugirió que el niño podía estar afectado con una forma congénita de síndrome de QT prolongado (LQTS), especialmente síndrome LQT1, el cual es el más susceptible a estimulación simpática entre las distintas formas de LQTS. Primero se realizó un *screening* molecular para el gen LQT1, *KCNQ1*, y pudimos confirmar con éxito su diagnóstico molecular como síndrome LQT1. Se comenzó con terapia oral de β-bloqueantes (propranolol 1 mg/kg) y no ha presentado síntomas por 7 años.

DISCUSIÓN

Penetrancia Baja en LQTS Congénito

El LQTS congénito es un trastorno hereditario que se caracteriza por intervalos QT prolongados en los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones y taquicardia ventricular polimórfica, TdP.² El diagnóstico clínico de LQTS se basa en el intervalo QTc basal, los eventos cardíacos tales como el síncope, paro cardíaco abortado y muerte cardíaca súbita e historia familiar de LQTS aparente.³ Sin embargo, la hipótesis de que el diagnóstico electrocardiográfico pueda omitir pacientes afectados por LQTS ya se había propuesto antes de que se conocieran las bases genéticas de la enfermedad. Estas observaciones iniciales se basaron en la evidencia de que los eventos sincopales pueden ocurrir en familiares con un intervalo QT "normal".⁴ Vincent y otros informaron que 5 (6%) de 82 portadores de mutaciones de 3 familias con LQT1 tuvieron un intervalo QT normal.⁵ Priori y cols., informaron sobre penetrancia muy baja (38%, 9/24) en 9 familias con solo 1 individuo afectado clínicamente con LQTS.⁶ Recientemente condujeron un estudio a gran escala de LQTS genotipificado, demostrando que la penetrancia era significativamente más baja en LQT1 (64%) que en LQT2 (81%) o LQT3 (90%).⁷ Estos hallazgos sugieren firmemente la necesidad de herramientas novedosas para descubrir portadores ocultos de mutaciones LQTS, especialmente aquellos con síndrome de LQT1. La identificación de pacientes con LQTS oculto les permite a los médicos iniciar terapias farmacológicas que potencialmente podrían salvar vidas y modificaciones en el estilo de salud.

Prueba de Epinefrina en LQTS Congénito

El apremio farmacológico con catecolaminas o las pruebas de esfuerzo se consideran desde hace tiempo para desenmascarar algunas formas de LQTS congénito.⁸ La prueba de esfuerzo en ergómetro o cinta deslizante se ha utilizado para confirmar el diagnóstico clínico en pacientes con LQTS latente.^{9,10} Sin embargo, a menudo es difícil medir los intervalos de QT en forma precisa debido a artefactos por movimiento en registros ECG durante el ejercicio. Se ha utilizado isoproterenol como apremio farmacológico con catecolaminas.⁹ Sin embargo, los descubrimientos importantes recientes se dedujeron con el uso de epinefrina.

Los dos protocolos importantes desarrollados para la prueba de epinefrina incluyen inyección de bolo seguida de infusiones breves y continuas desarrolladas por nuestro grupo,^{1,11-13} y el protocolo de dosis en aumento por el grupo de Ackerman (el protocolo Mayo).¹⁴⁻¹⁶ Los dos protocolos son extremadamente útiles y seguros y en general se toleran bien. Cada protocolo tiene sus ventajas y desventajas con respecto al otro.

1. Protocolo de Bolo (Inyección de Bolo Seguida de Infusiones Continuas y Breves)

Utilizamos el protocolo de bolo (inyección de bolo de epinefrina 0,1 µg/kg seguida de infusión de epinefrina 0,1 µg/kg/min) (**Figura 2**) y sugerimos que la prueba de epinefrina producía respuestas del intervalo QTc específicas al genotipo en pacientes con LQT1, LQT2 y LQT3.^{1,11-13} La epinefrina prolongó de manera notable el intervalo QTc en el efecto máximo cuando la frecuencia cardíaca aumentó al máximo (1-2 minutos luego de la inyección de bolo) y el QTc permaneció prolongado durante el efecto de la epinefrina en estado estabilizado (3-5 minutos) en pacientes con LQT1 (**Figura 3**).^{1,12} La respuesta QT paradójica, es decir, el intervalo absoluto QT más prolongado, aunque más corto previo al intervalo RR durante la infusión de epinefrina, se observó a menudo en pacientes con el síndrome de LQT1 (**Figura 3**).¹² En pacientes con LQT2, el QTc también estaba prolongado durante el efecto máximo de la epinefrina (durante bolo), pero regresó hasta casi los niveles basales en el estado estable del efecto de la epinefrina (**Figura 3**).¹² Por otro lado, el QTc fue menos prolongado durante el efecto máximo de epinefrina en los pacientes con LQT3 que en los pacientes con LQT1 o LQT2 y se acortó por debajo de los niveles basales en el estado estable del efecto de la epinefrina (**Figura 3**).¹² Las respuestas diferenciales del intervalo QTc para nuestro protocolo de bolo explica por qué los pacientes con LQT1, LQT2 y LQT3 exhiben gatillos específicos al genotipo para los eventos cardíacos.¹⁷

Los estudios experimentales que utilizan preparaciones de cuña de ventrículo izquierdo canino perfundido arterialmente también mostraron respuestas diferenciales de duración del potencial de acción (DPA) e intervalo QT con estimulación simpática entre los modelos LQT1, LQT2 y LQT3, lo que sugiere la base celular para gatillos específicos al genotipo para los eventos cardíacos.¹⁸ El modelo LQT1 que usa un bloqueante I_{Ks} específico, el cromanol 193B, mostró una prolongación persistente de la DPA e intervalo QT en condiciones de estado estable de infusión de isoproterenol. En condiciones basales, se espera que la estimulación β-adrenérgica

aumente la corriente neta de repolarización de salida, por un mayor aumento de las corrientes de salida, incluyendo corriente de cloruro activado por I_{K_S} y Ca^{2+} - ($I_{Cl(Ca)}$), que de las corrientes de entrada, corriente de intercambio Na^+/Ca^{2+} (I_{Na-Ca}), lo que resulta en un acortamiento de la DPA y del intervalo QT. Se observó en LQT1 un defecto en I_{K_S} que podría ser responsable de falla de estimulación β -adrenérgica para acortar el intervalo QT y la DPA, lo que resulta en una prolongación QT persistente y paradójica bajo estimulación simpática. En el modelo LQT2 con el bloqueante I_{K_r} , d-sotalol, la infusión de isoproterenol inicialmente prolongó pero luego acortó la DPA y el intervalo QT, probablemente debido a una potenciación inicial de I_{Na-Ca} y una estimulación posterior de I_{K_S} . En el modelo LQT3 con ATX-II, un agente que enlentece la inactivación del canal de sodio, la infusión de isoproterenol acortó constantemente la DPA y el intervalo QT como resultado de la estimulación de I_{K_S} , porque el I_{Na} tardío de entrada había aumentado en este genotipo.

En base a los datos clínicos y experimentales mencionados antes, se espera que la prueba de epinefrina en pacientes con LQTS congénito diagnostique supuestamente el genotipo LQT1, LQT2 y LQT3 mediante un monitoreo de curso temporal del QTc con el efecto máximo de la epinefrina luego de inyección de bolo y efecto de estado estable durante infusión continua, (**Figura 4**)¹² además de desenmascarar pacientes ocultos con LQTS.

El diagnóstico ECG clínico (sensibilidad) se mejoró mediante el uso de efecto de estado estable de la epinefrina, desde un 68% hasta un 87% en 31 pacientes con LQT1, desde 83% a 91% en 23 pacientes con LQT2, pero no en 6 pacientes con LQT3 desde 83% a 83% (**Figura 5**) en nuestra cohorte.¹² El protocolo de bolo de epinefrina predice efectivamente el genotipo subyacente del LQT1, LQT2 y LQT3.¹² La **prolongación de QTc ≥ 35 ms en el efecto de estado estable de la epinefrina** pudo diferenciar LQT1 de LQT2, LQT3 o pacientes de control con una precisión predictiva del $\geq 90\%$ (**Figura 6**). La **prolongación de QTc ≥ 80 ms en el efecto máxima de epinefrina** pudo diferenciar LQT2 de LQT3 o pacientes de control con una precisión predictiva de 100% (**Figura 7**). En la **Figura 8** se ilustra con un diagrama de flujo para predecir LQT1, LQT2 y LQT3 y pacientes de control con la prueba de epinefrina.

2. Protocolo Mayo (Infusión de epinefrina en aumento e incremental)

Ackerman y cols., utilizaron el protocolo Mayo (protocolo de infusión en aumento e incremental durante 25-minutos, 0,025 a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en pacientes con LQT1, LQT2, LQT3 y pacientes con genotipo negativo.¹⁴⁻¹⁶ El cambio medio del intervalo QT fue de 78 ms en LQT1, -4 ms en LQT2, -58 ms en LQT3 y -23 ms en pacientes con genotipo negativo mediante infusión de epinefrina en una dosis baja de $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.¹⁵ Se observó específicamente en pacientes con LQT1 (92%), pero no LQT2 (13%), LQT3 (0%) y pacientes con genotipo negativo (18%), una **prolongación QT paradójica**, que se define como un aumento de 30-ms en el intervalo QT (no QTc) durante infusión de dosis baja de epinefrina.¹⁵ Un valor predictivo

positivo, especificidad, sensibilidad y valor predictivo negativo con prolongación QT paradójica para LQT1 versus estado no LQT1 fue de 92,5%, 86%, 76% y 96% respectivamente.¹⁵ Por lo tanto, el protocolo Mayo proporciona un diagnóstico clínico pregenético y presunto del genotipo LQT1. Las ventajas mayores del protocolo de infusión en aumento son una mejor tolerancia del paciente y una incidencia menor de falsas respuestas positivas. También informaron que se observó más específicamente en pacientes con síndrome LQT2, una onda T con muesca inducida por epinefrina.¹⁶

El diagnóstico molecular todavía no está disponible en muchos institutos y requiere de costos elevados y de mucho tiempo. El diagnóstico pregenético y presunto de LQT1, LQT2 o LQT3 en base a respuesta a epinefrina facilitaría el *screening* molecular fijando como blanco los genes sospechados. Además, el diagnóstico clínico de LQTS oculto por prueba de epinefrina permite limitar la exposición de los individuos a condiciones potencialmente peligrosas, tales como la participación en deportes competitivos y el uso de drogas que se sabe prolongan la repolarización, reduciendo de este modo el riesgo de arritmias cardíacas peligrosas para la vida. Además, la identificación de las respuestas QT o QTc a la prueba de epinefrina como en pacientes con LQT1, LQT2 o LQT3 pueden guiar las estrategias de tratamiento específico al gen, aun cuando los individuos no puedan ser diagnosticados genéticamente.

Vale la pena mencionar que la inducción de TdP o fibrilación ventricular (FV) siempre se deba tener en cuenta durante la prueba de epinefrina. Por lo tanto, no es necesario decir que la prueba de epinefrina debe llevarse a cabo solamente por cardiólogos con una preparación suficiente en relación con β -bloqueantes intravenosos así como cardiodesfibrilador directo para FV inducida en forma no intencional. Sin embargo, la inducción de TdP o FV es muy poco común. En más de 400 estudios que utilizaron el protocolo Mayo y nuestro protocolo de bolo respectivamente, sólo se observaron dos episodios de TdP (10 latidos y 20 latidos) y un episodio de onda T alternante macroscópica (**Figura 1B**).¹

Referencias

1. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Echigo S, Nakamura K, Sunagawa K, Ohe T, Towbin J A, Napolitano C, Priori S G: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:633-642.
2. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A: The long QT syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:378-390.
3. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
4. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E: The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation*. 1985;71:17-21.
5. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M: The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:846-852.

6. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Low penetrance in the Long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation*. 1999;99:529-533.
7. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-1344.
8. Schechter E, Freeman CC, Lazzara R: Afterdepolarizations as a mechanism for the long QT syndrome: electrophysiologic studies of a case. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:1556-1561.
9. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K: Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *PACE*. 1991;14:1966-1970.
10. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. *Circulation* 2003;107:838-844.
11. Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin J A, Priori S G, Shimizu W: Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2002;23:975-983.
12. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin J A, Priori S G, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:276-283.
13. Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005;67:347-356.
14. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:413-421.
15. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006;113:1385-1392.
16. Khositseth A, Hejlik J, Shen WK, Ackerman MJ: Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2:141-146.
17. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
18. Shimizu W, Antzelevitch C: Differential response to beta-adrenergic agonists and

antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:778-786.