Fisiología de los canales ionices y farmacología de los anti arrítmicos

Primera parte

Rafael Porcile

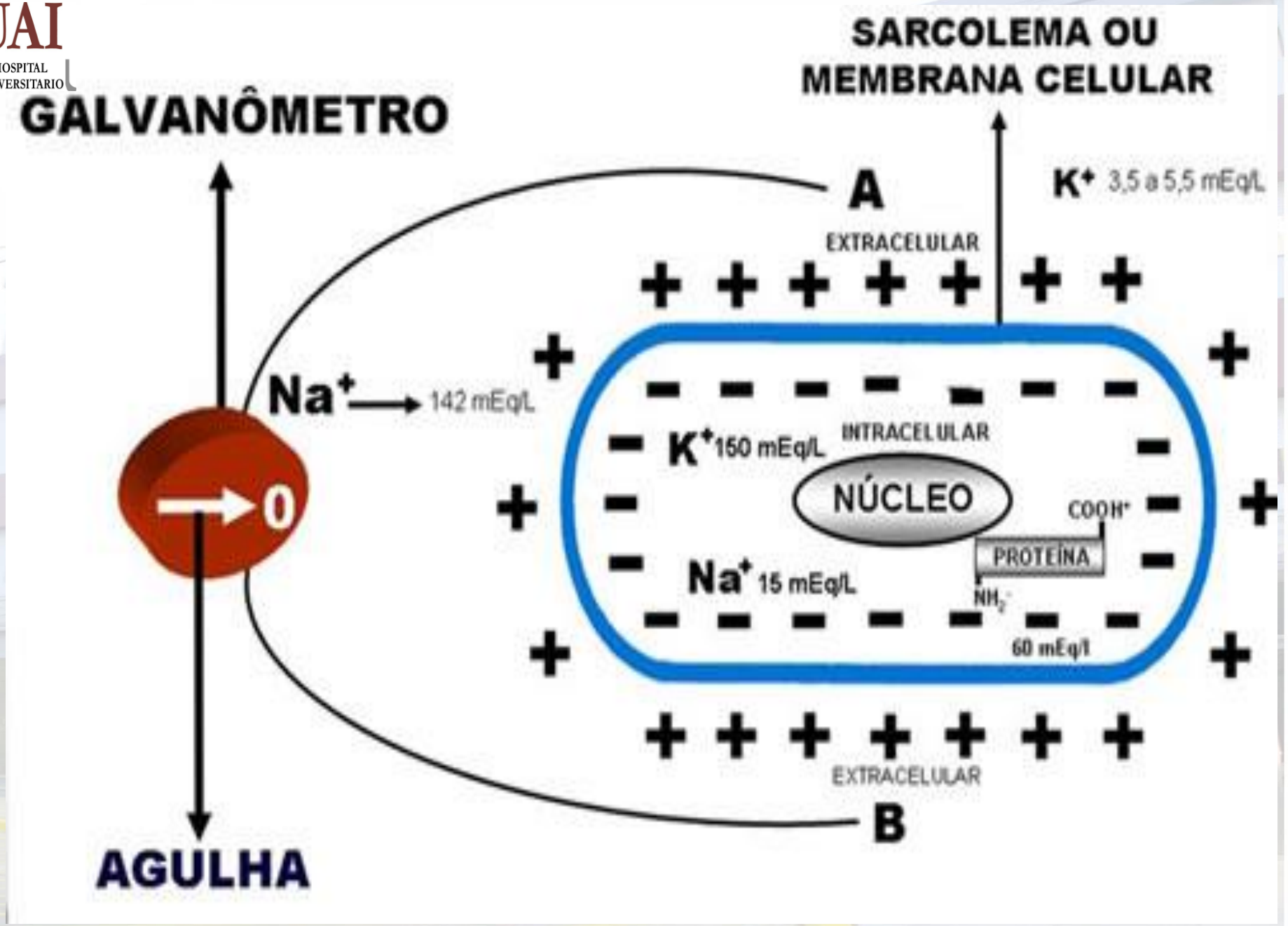
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

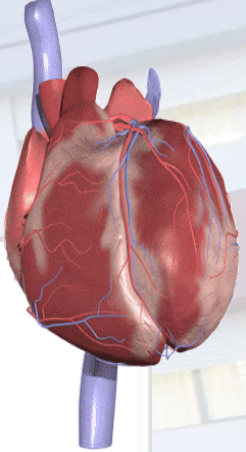
CATEDRA DE FISIOLOGÍA

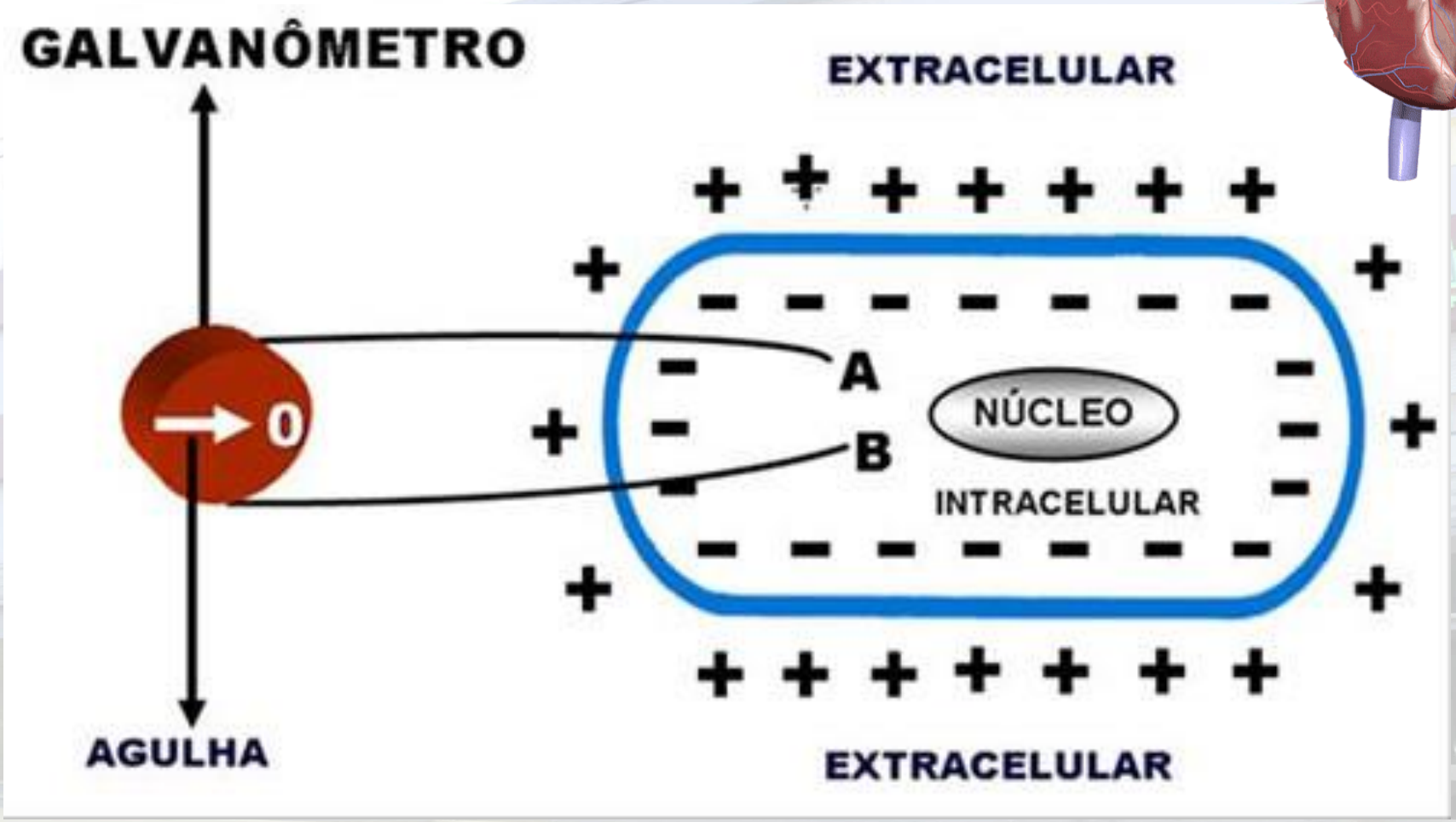
Universidad Abierta Interamericana

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



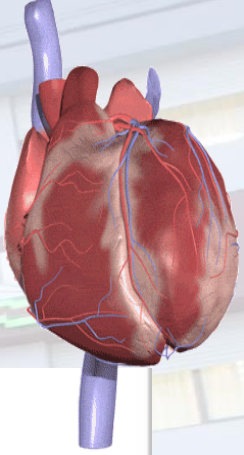
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

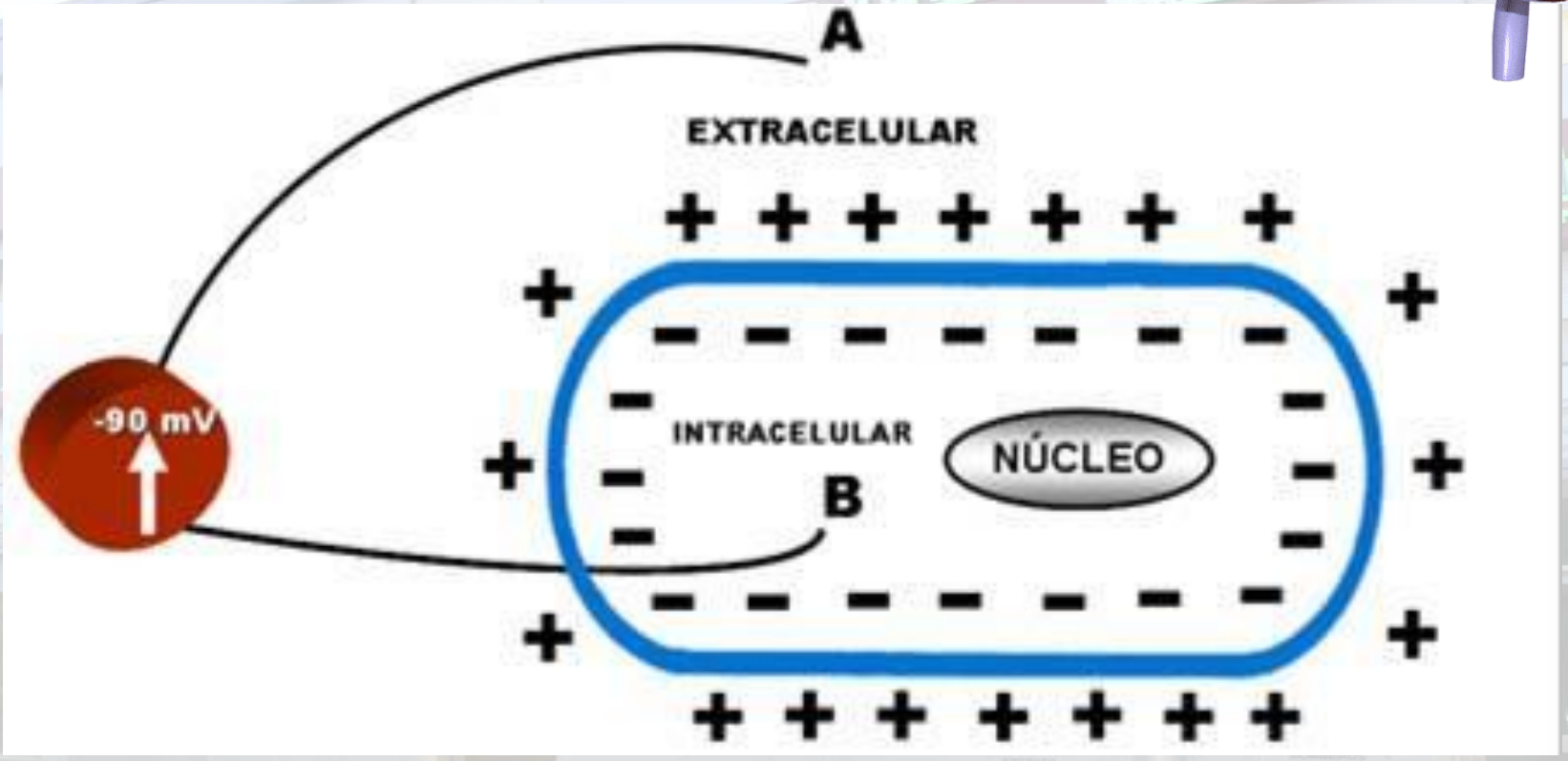




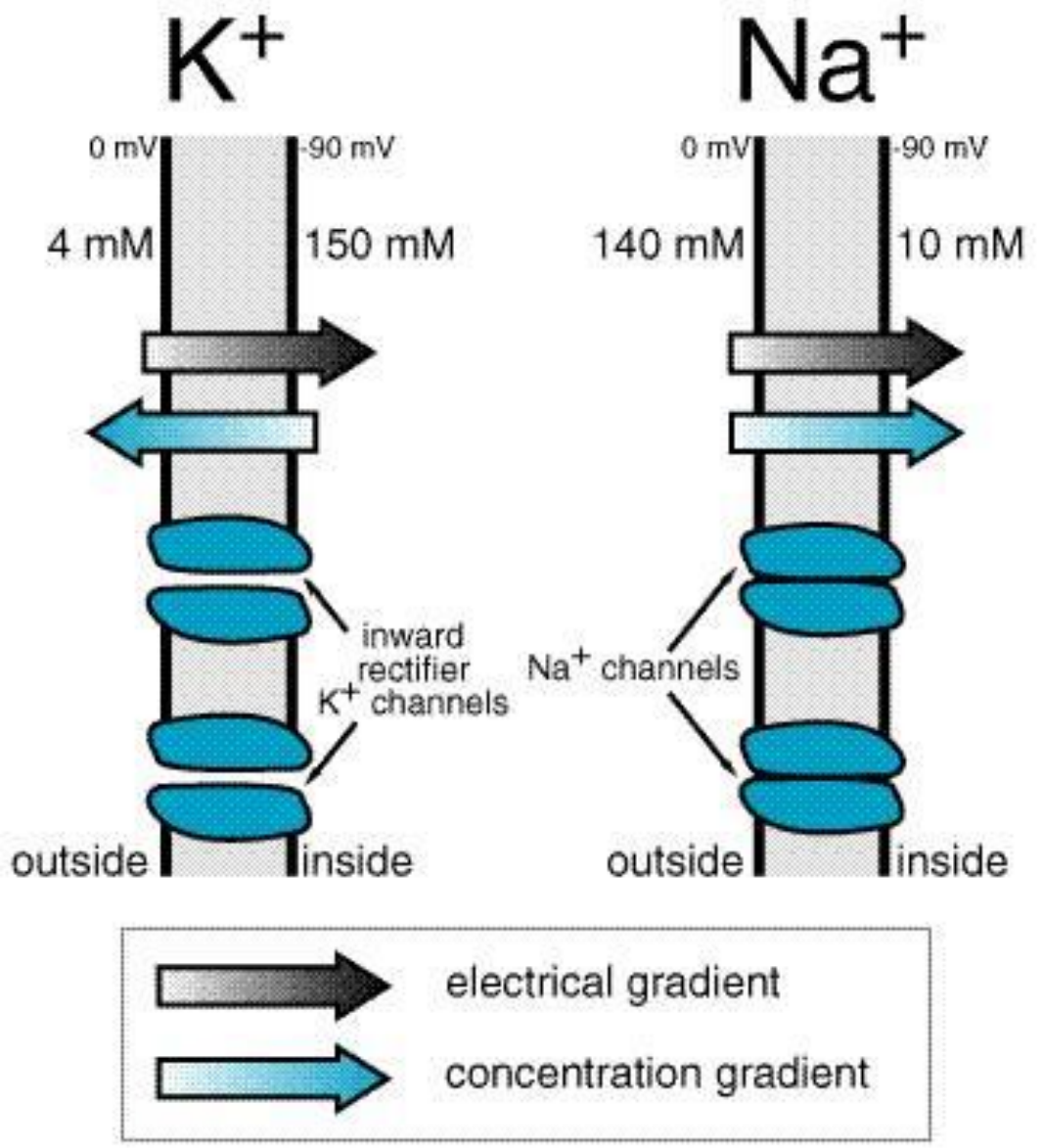
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

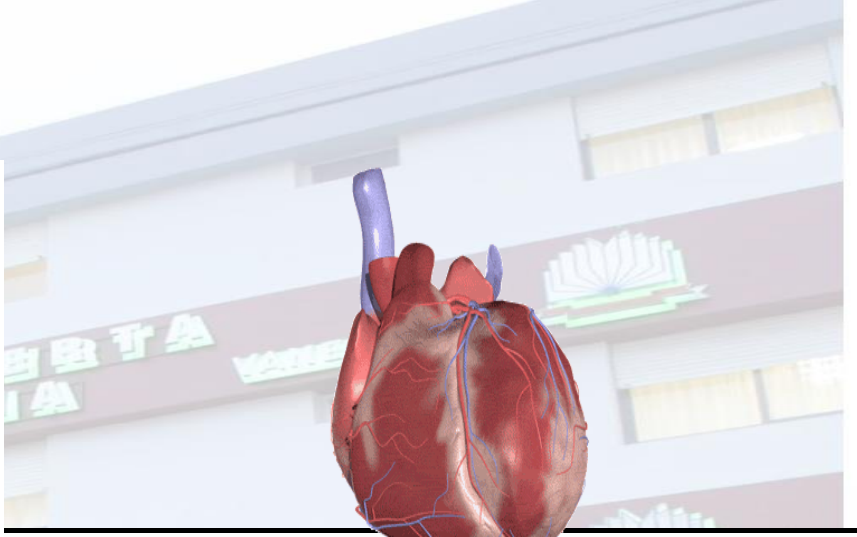
Diferencia de potencial

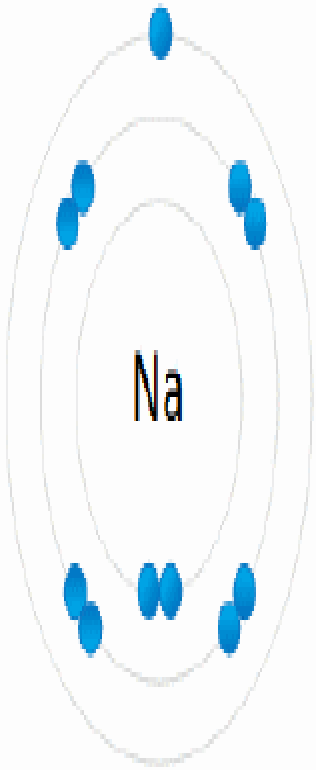


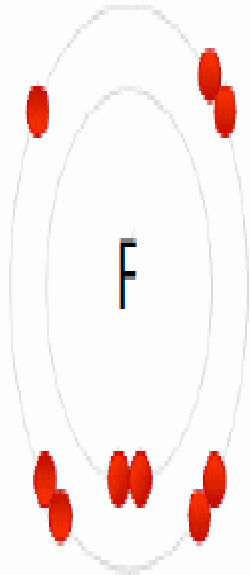


UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

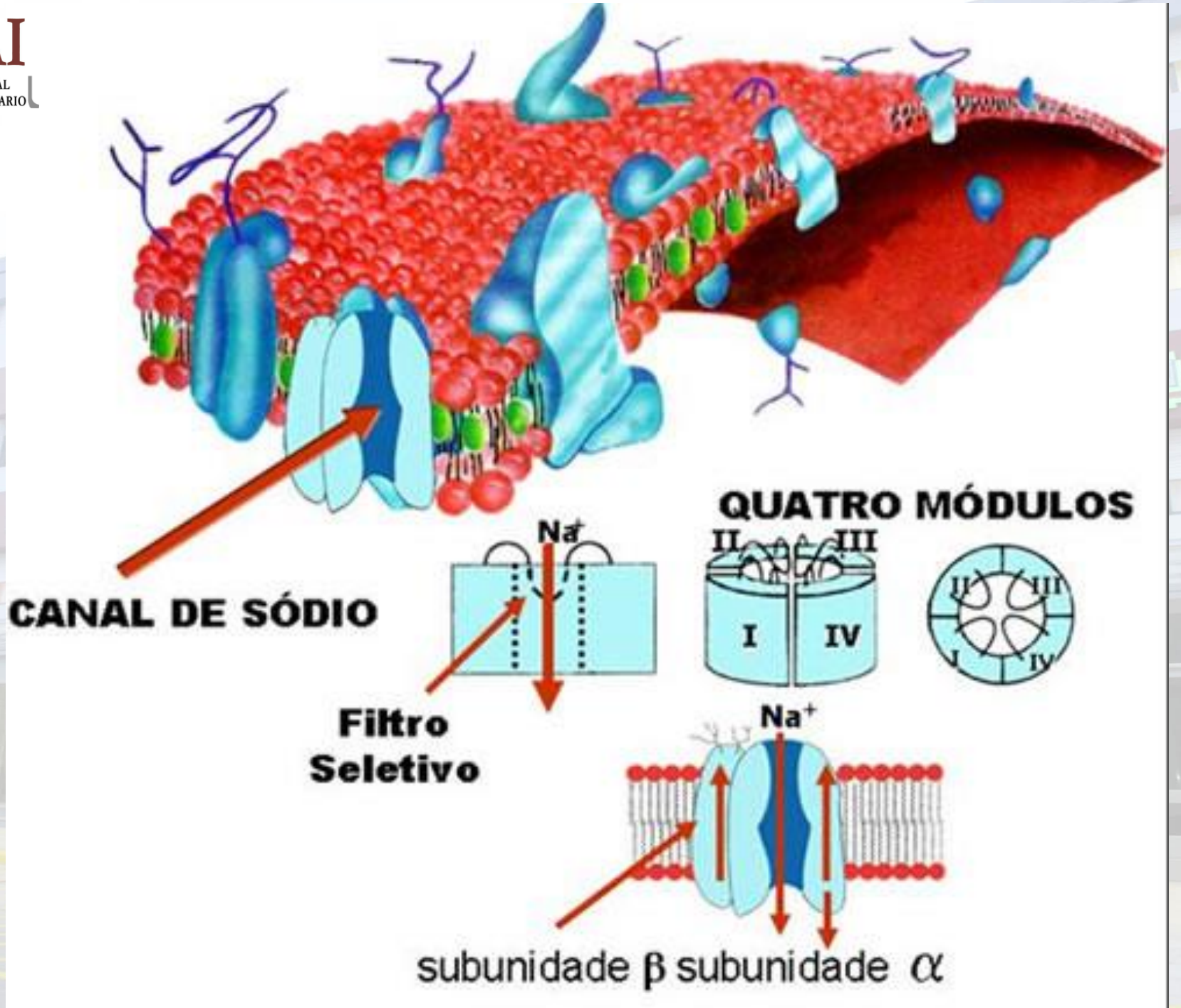








UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

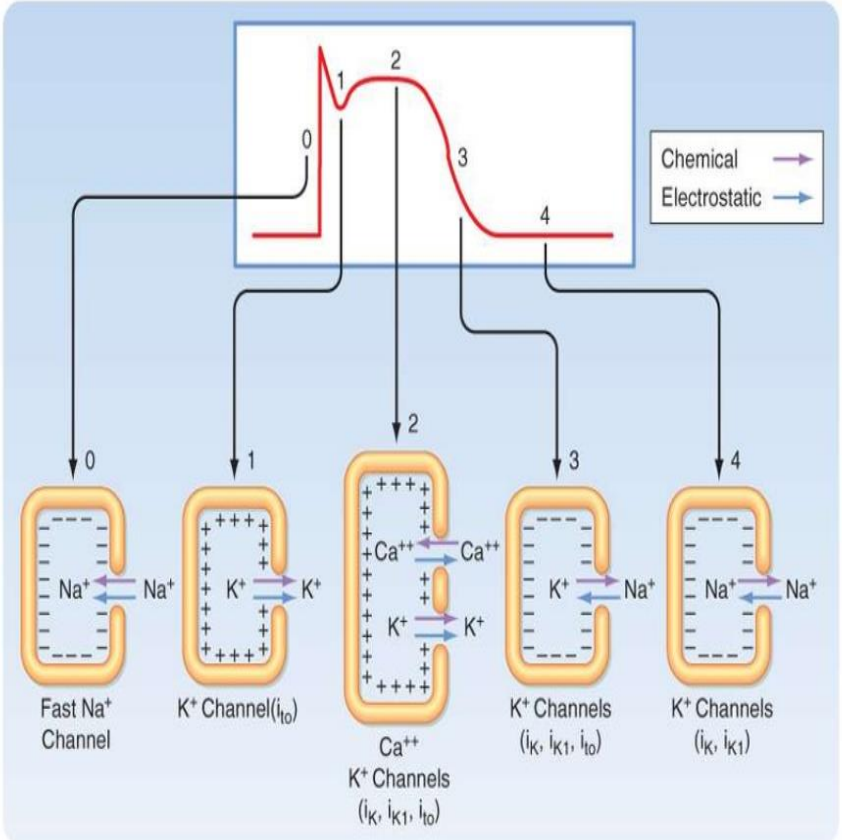
La despolarización

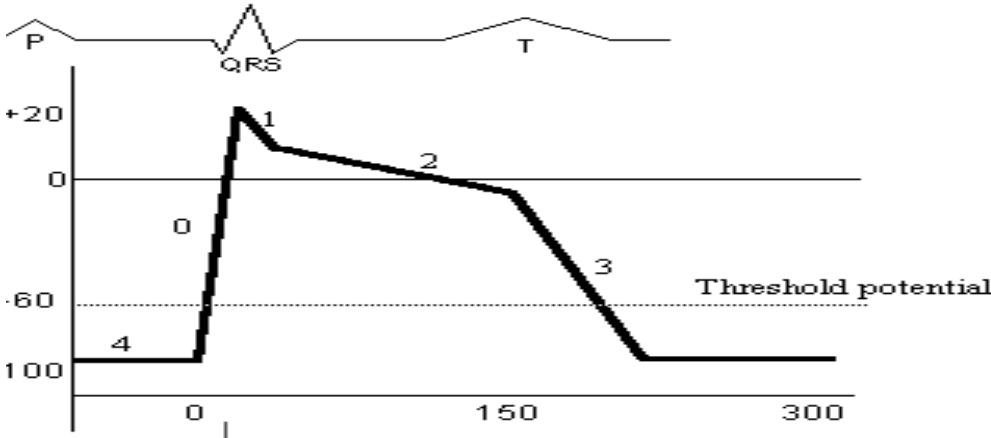
Fase 0: apertura canales de Na activados por voltaje

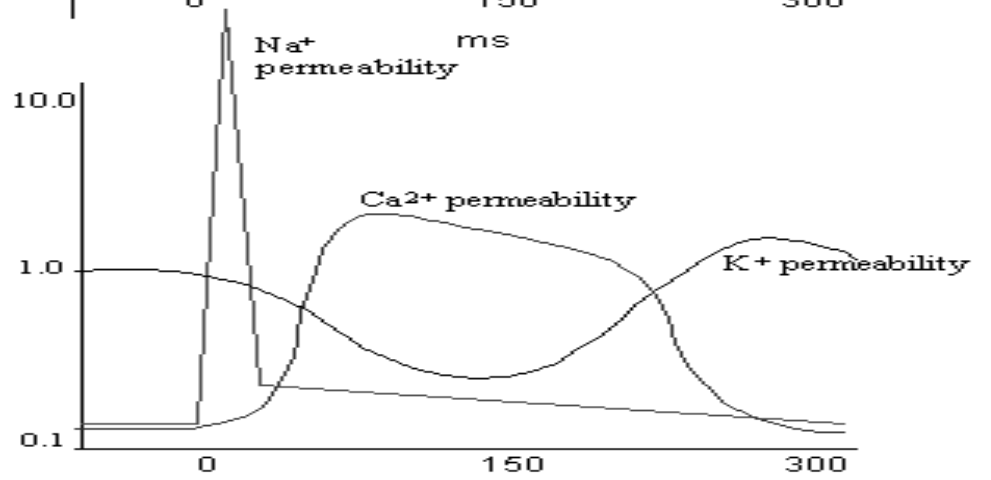
Fase 1: Cierre de canales de Na y Apertura de Cloro

Fase 2: Apertura lenta y prolongada de canales de Calcio

Fase 3: bomba Na /K, cierre canales de Ca

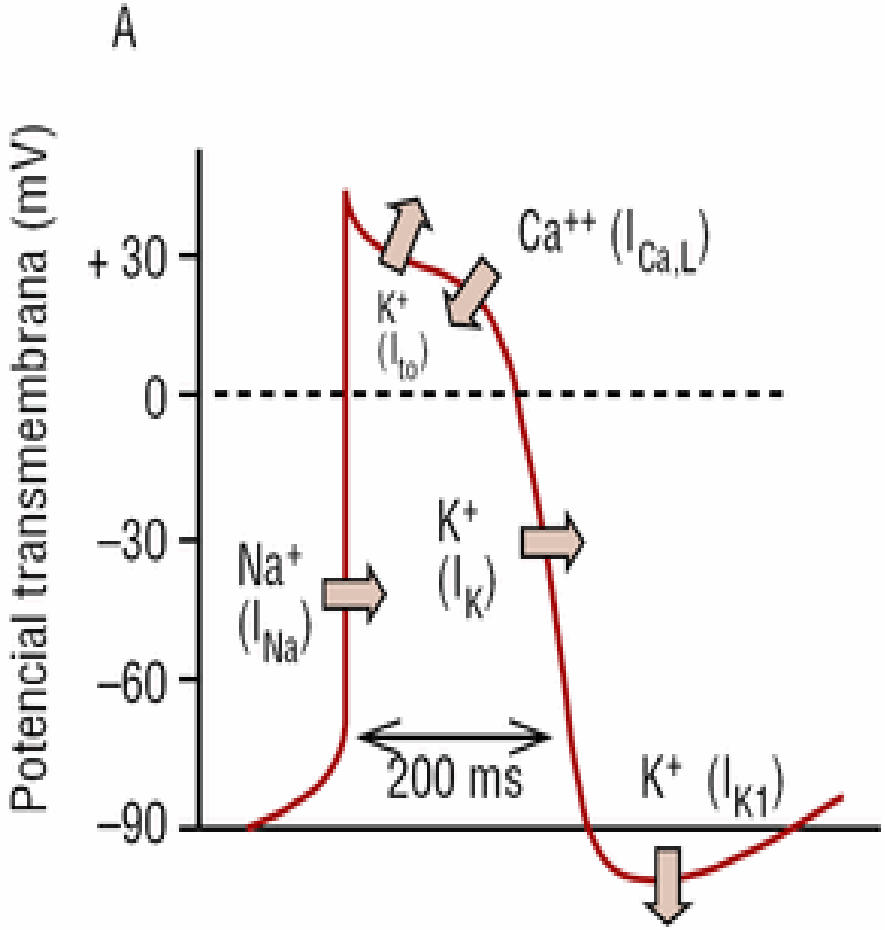


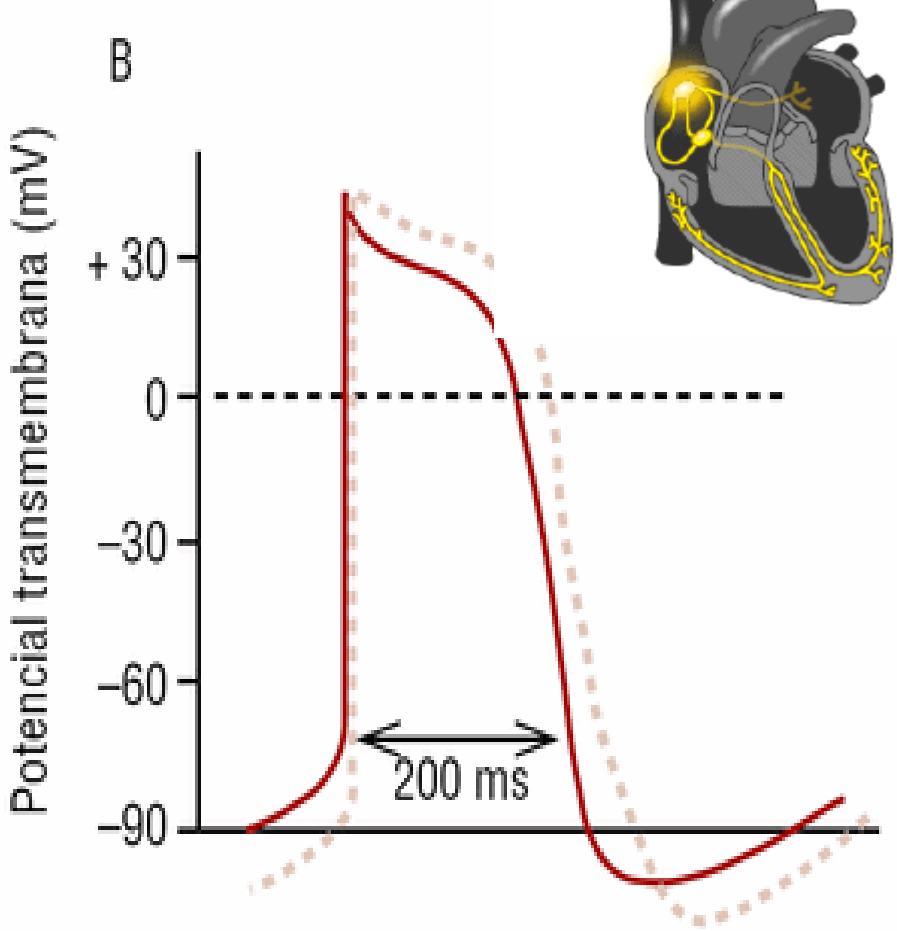


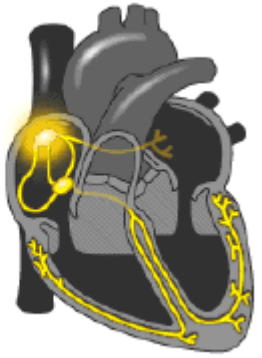


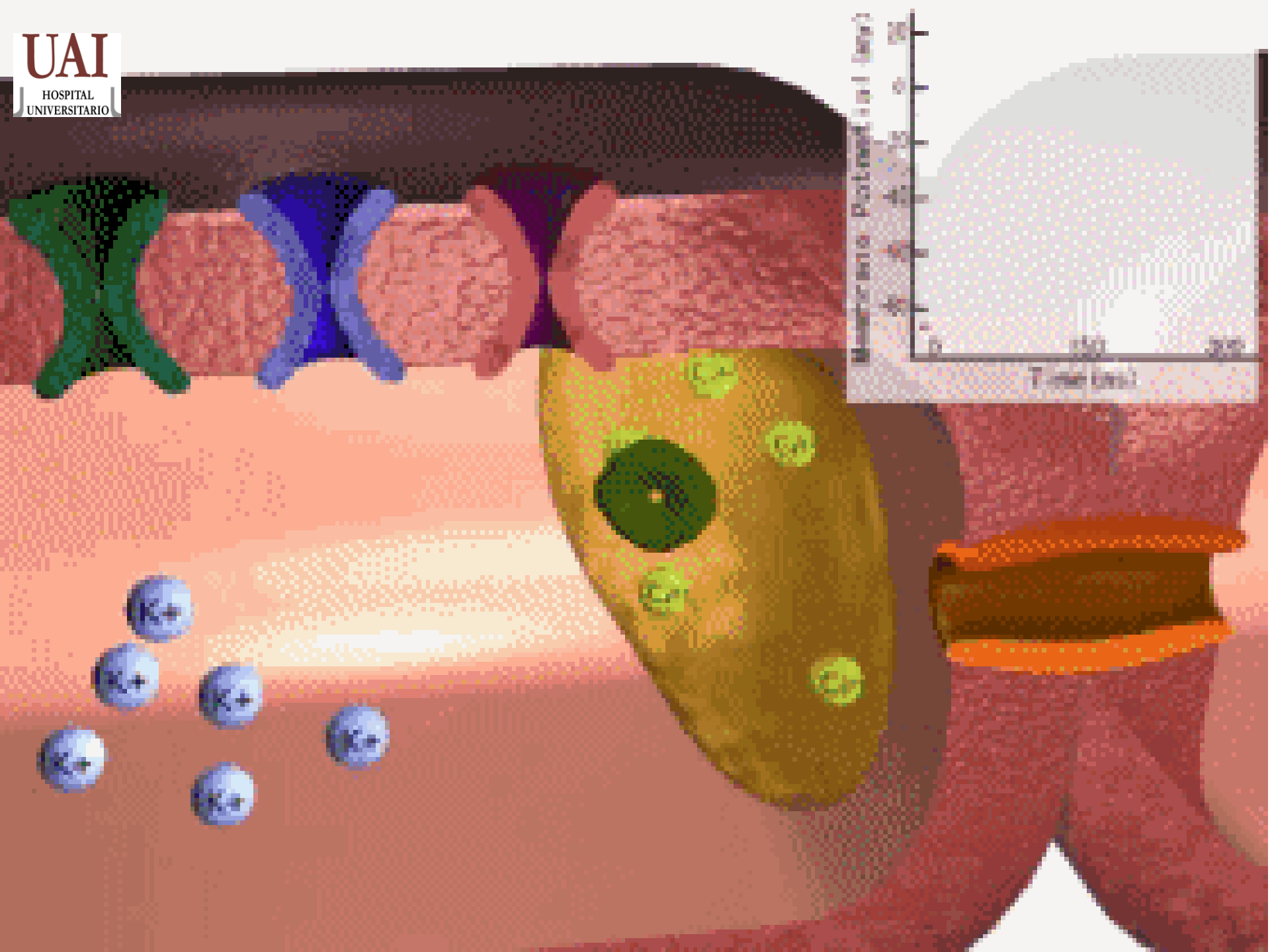
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

FIBRAS AUTOMATICAS

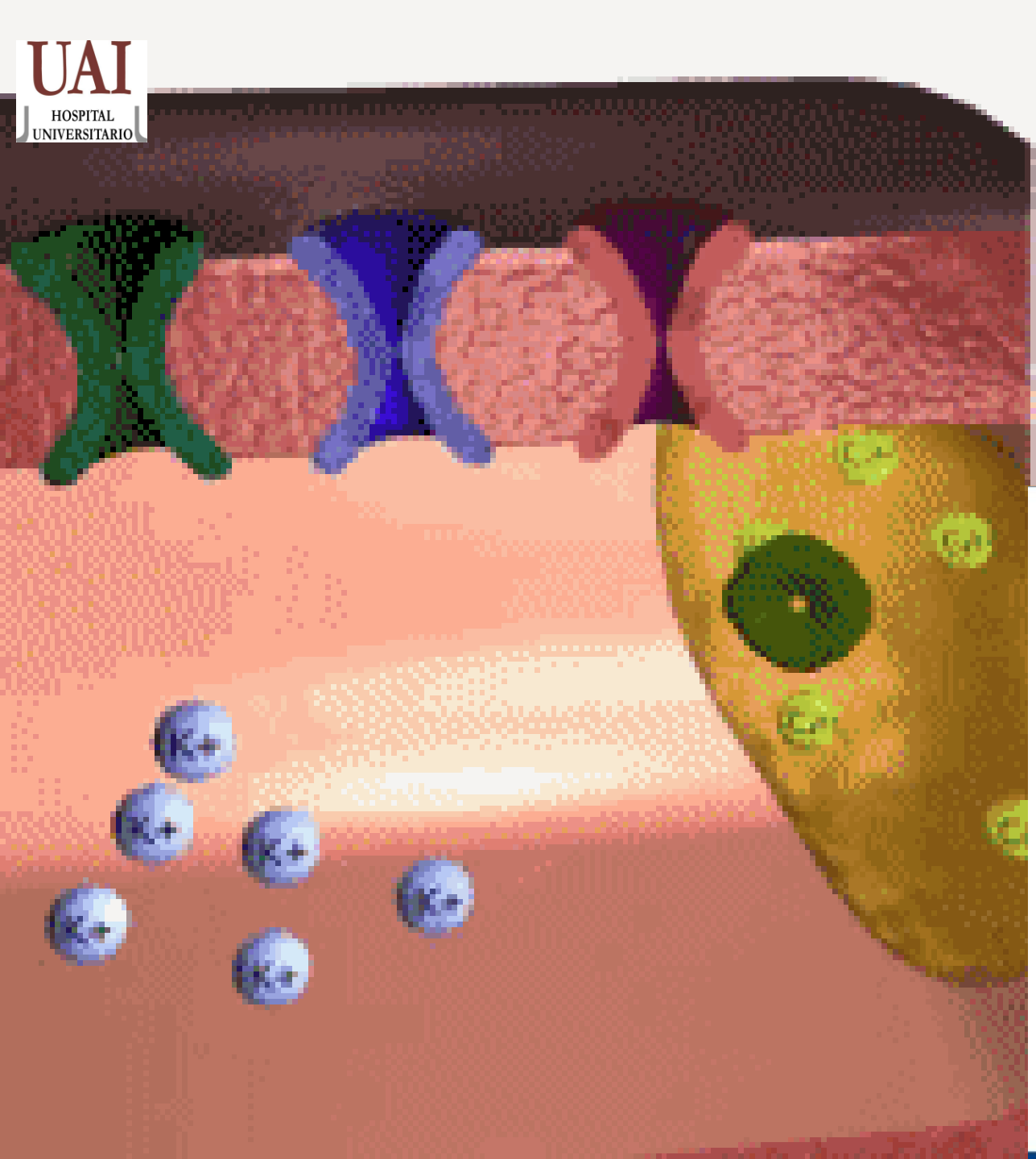


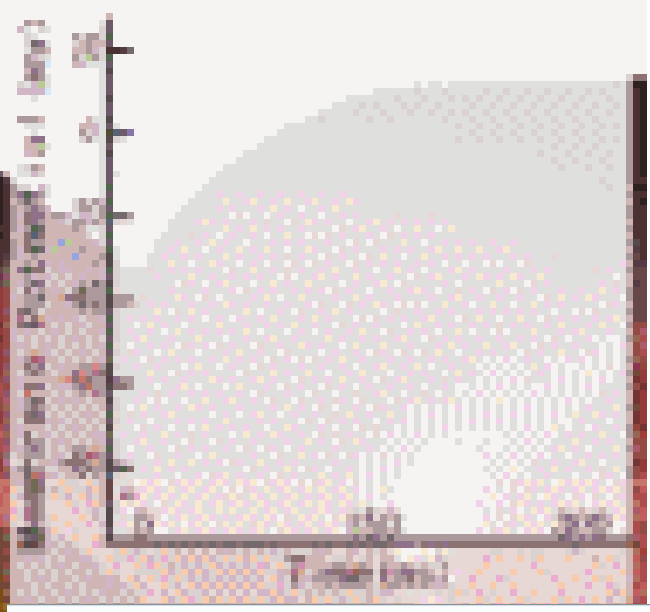


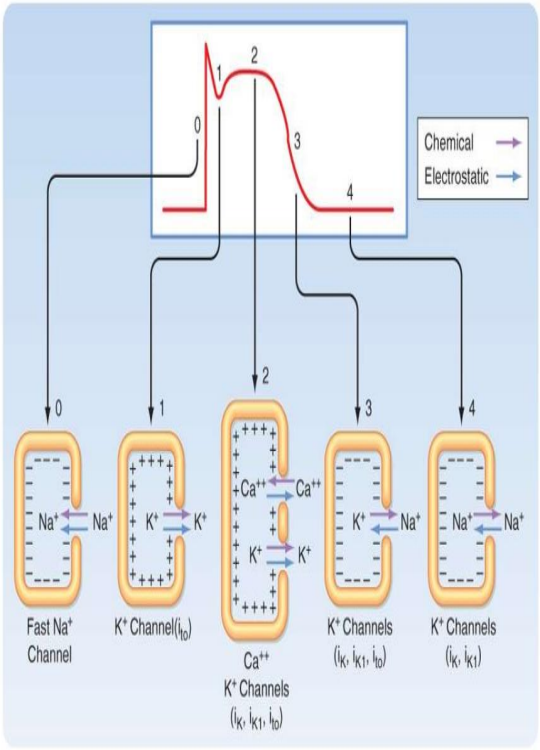



UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO

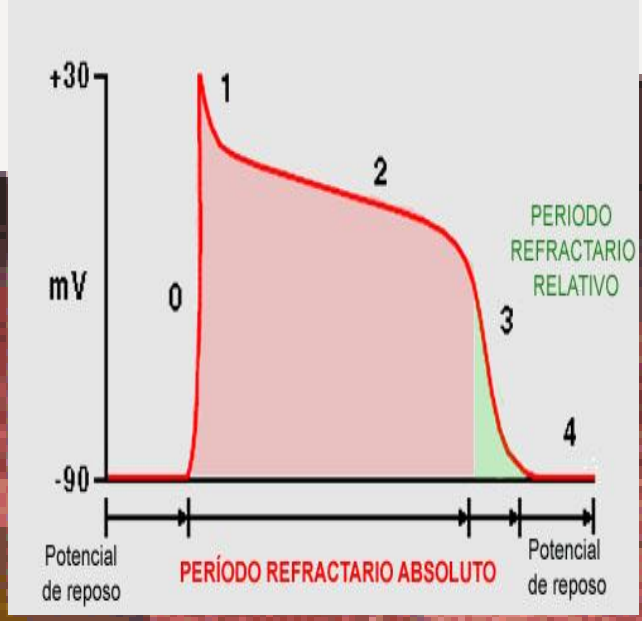
UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO



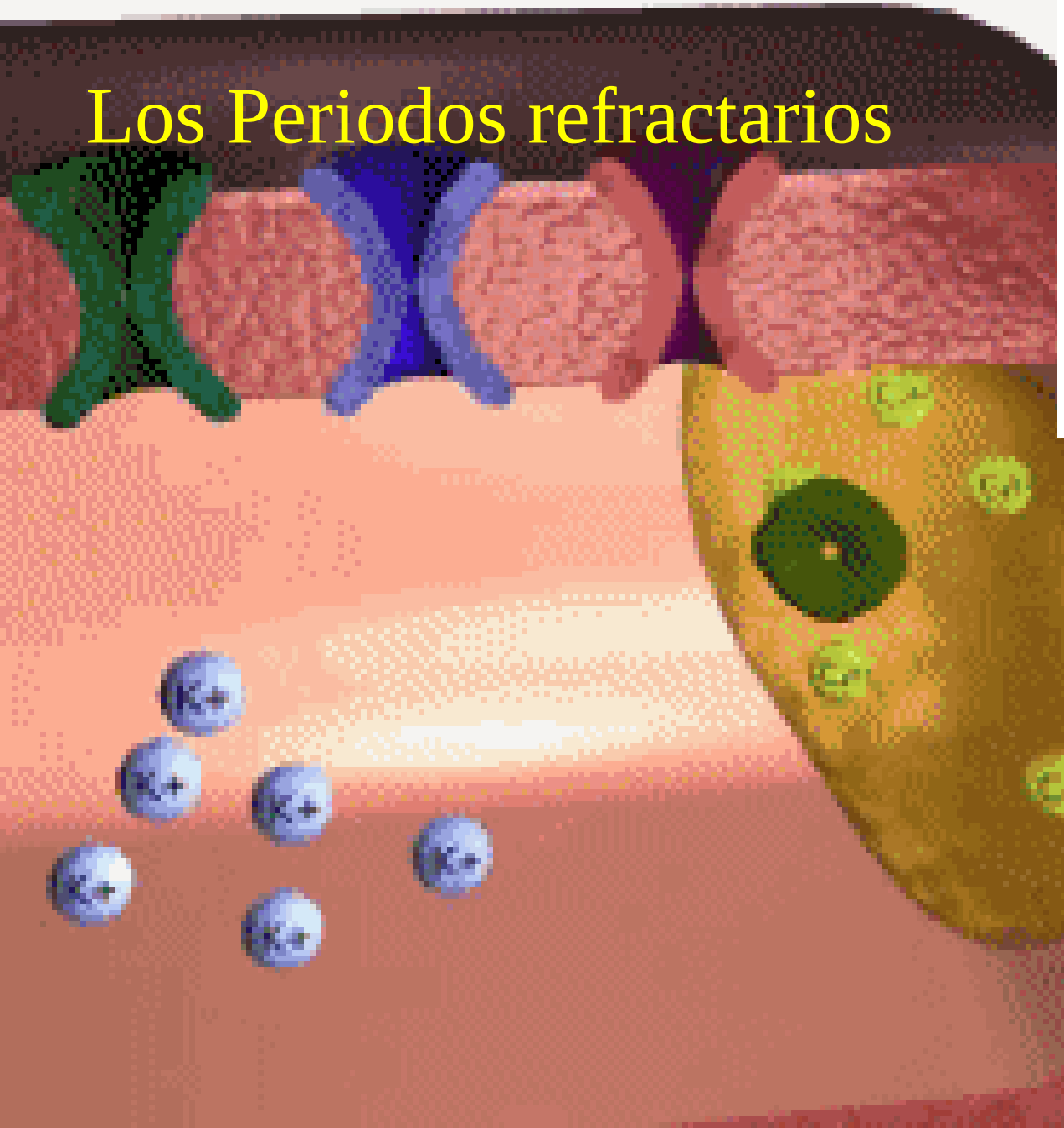


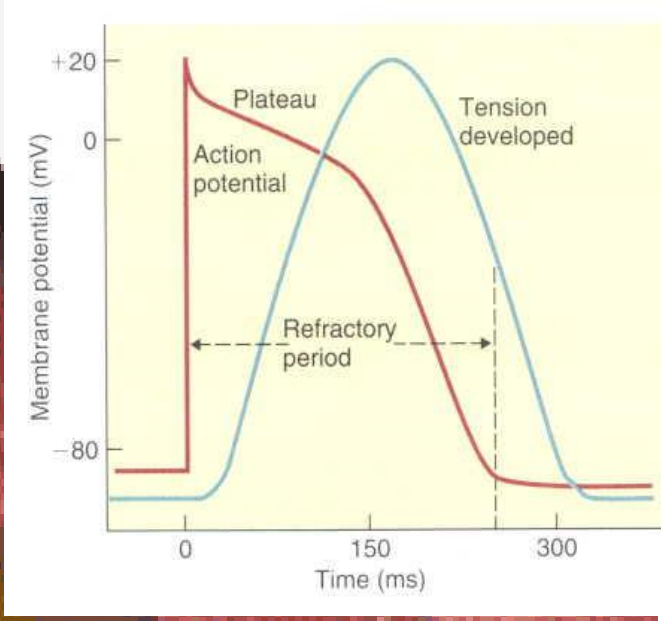


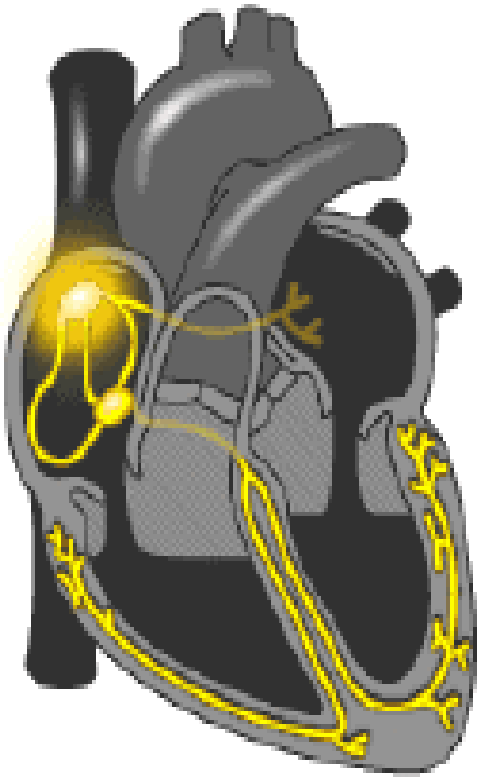
Los Periodos refractarios

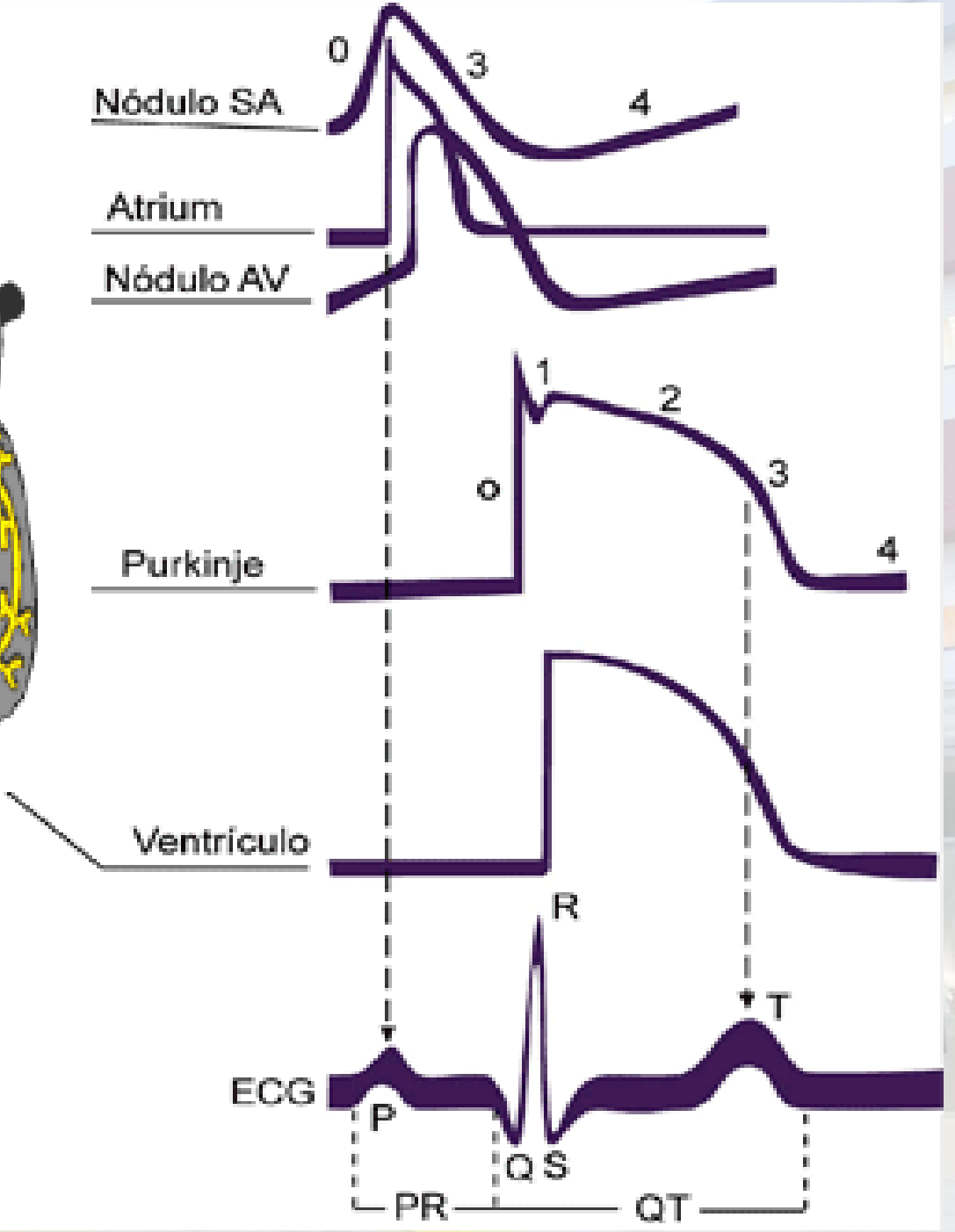


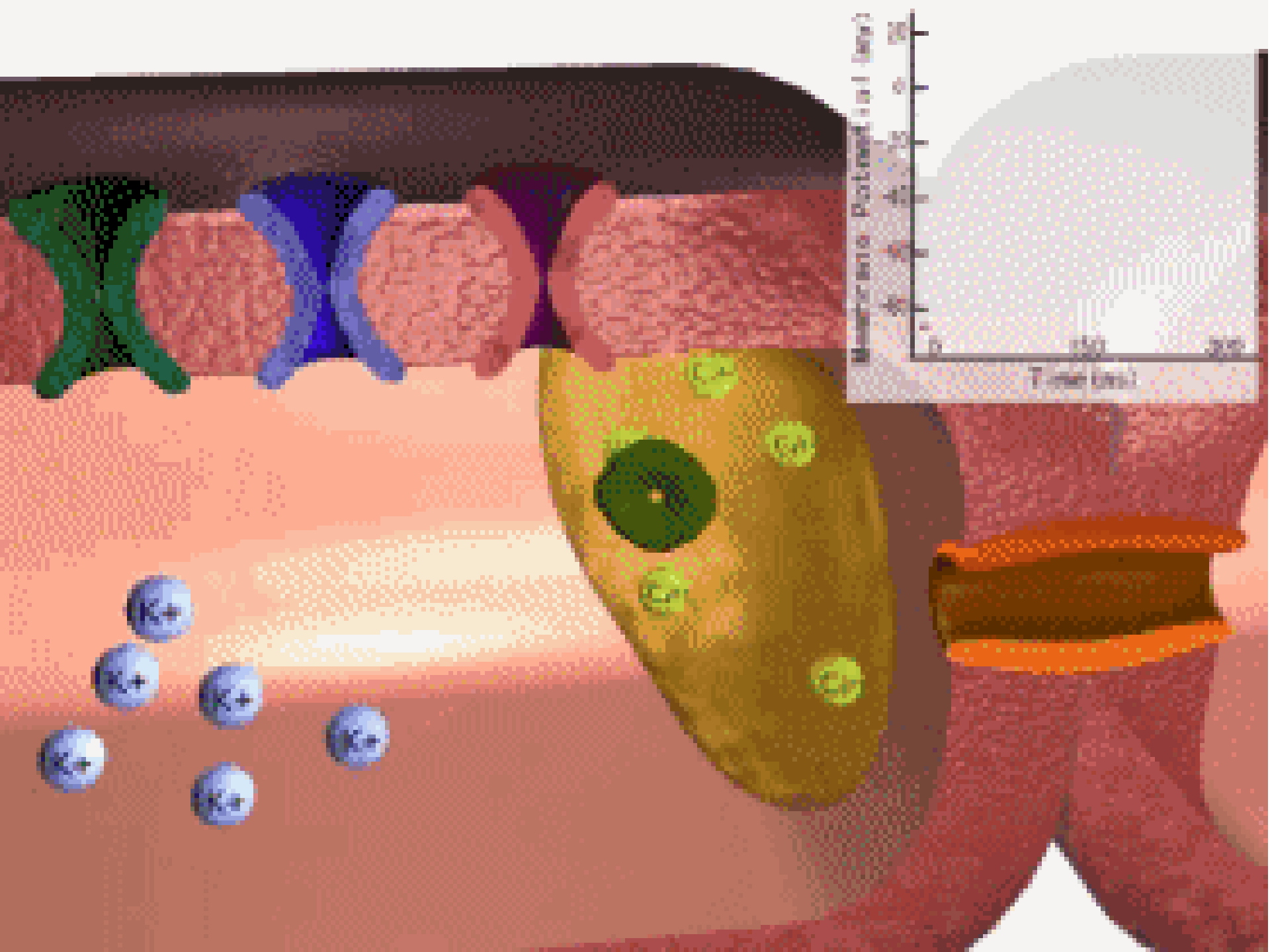
Los Periodos refractarios



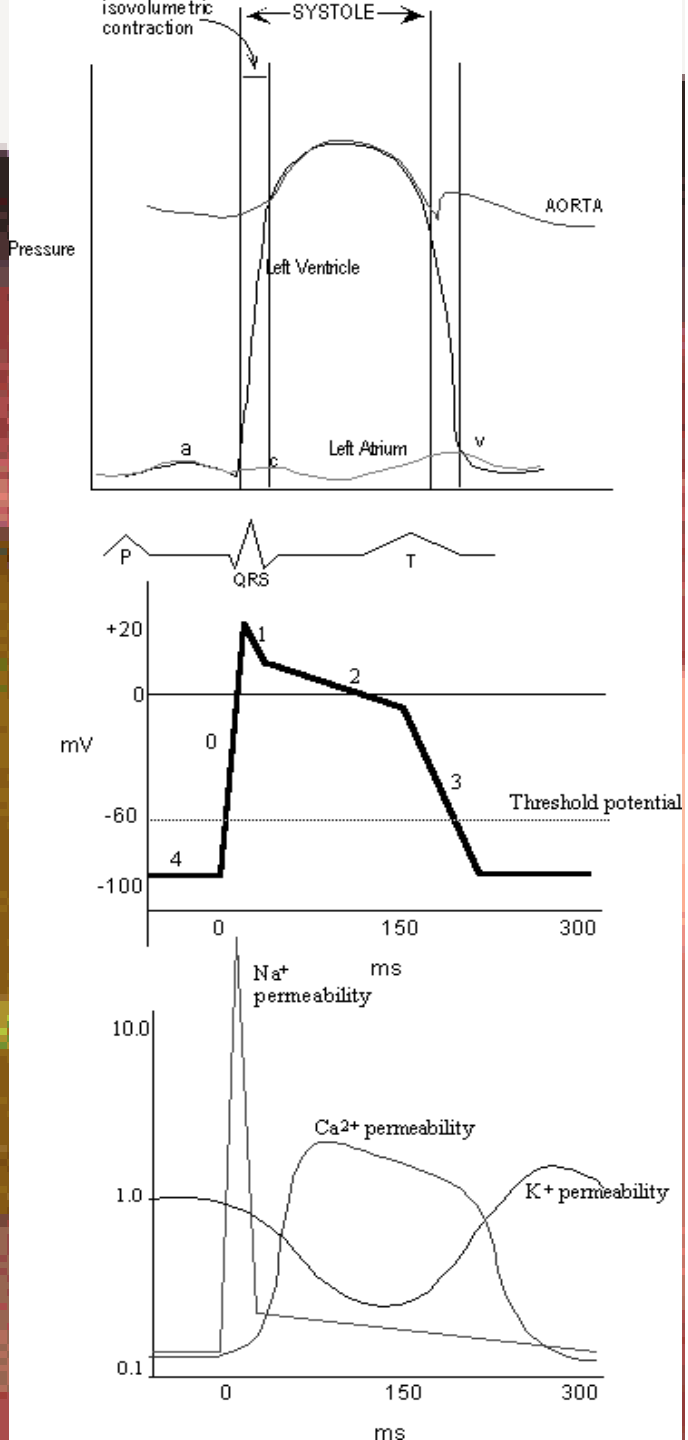




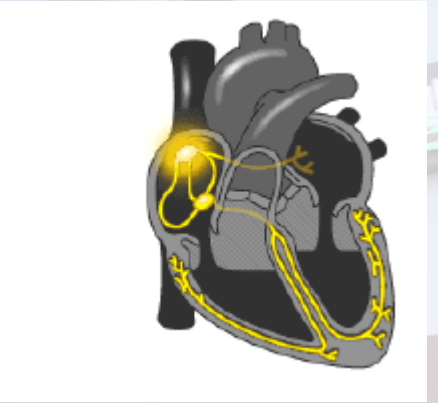

0
3
4
Nódulo SA
Atrium
Nódulo AV
1
2
3
4
0
Purkinje
Ventriculo
R
T
ECG
P
Q
S
PR
QT

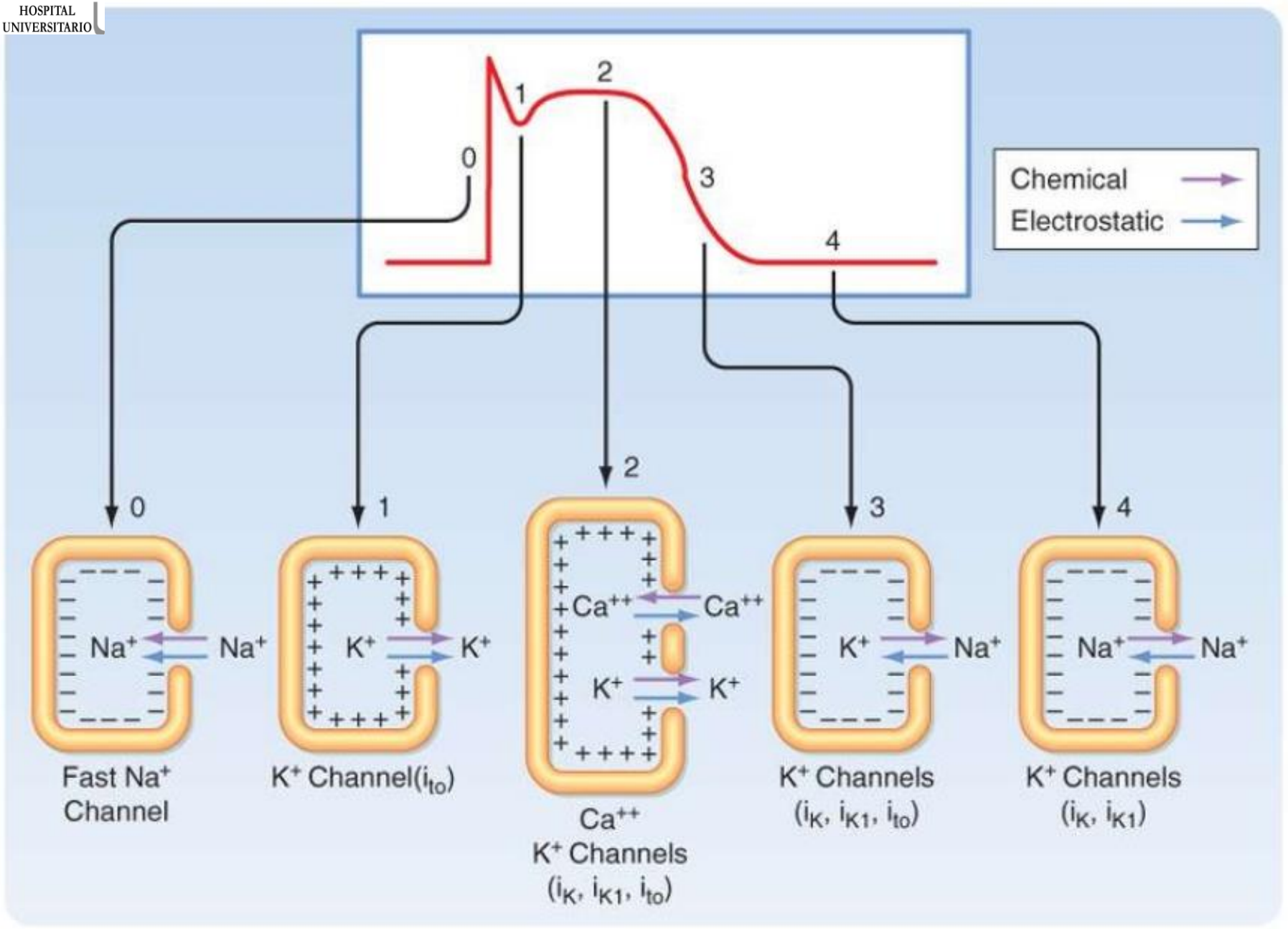

K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)

Correlación con el ciclo cardíaco

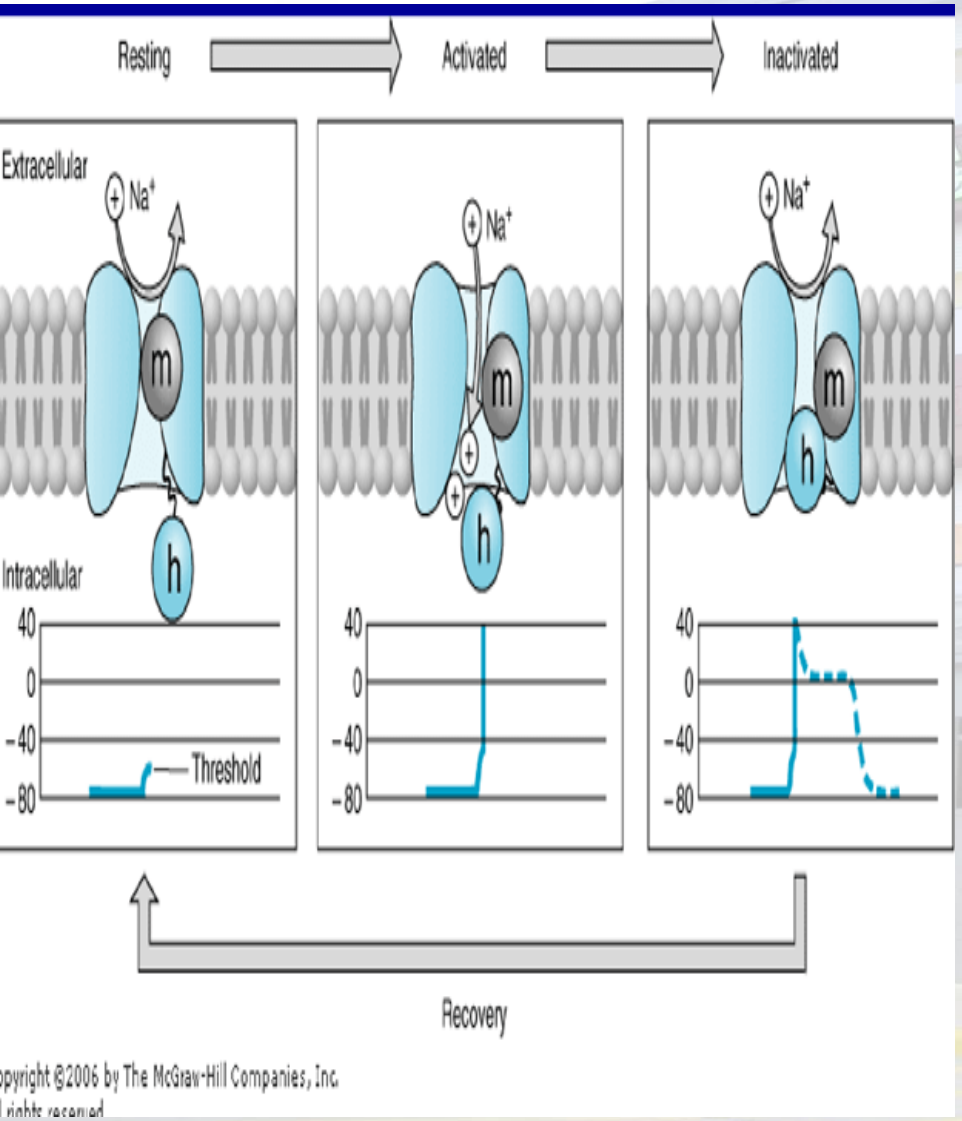


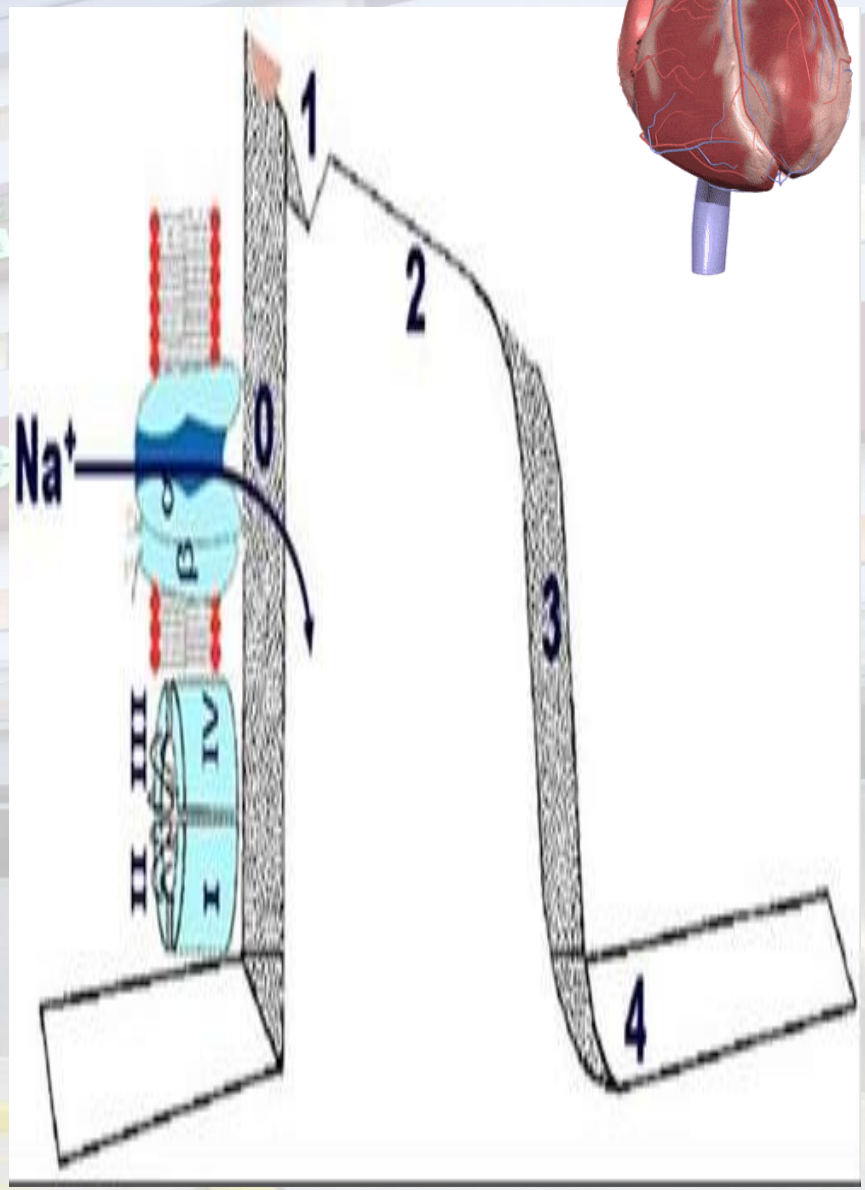
Los canales de Sodio

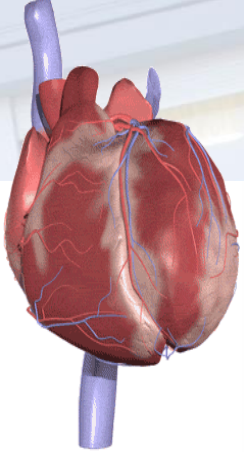



0
1
2
3
4
Chemical
Electrostatic
0
1
2
3
4
Na+
Na+
K+
K+
Ca++
Ca++
K+
K+
K+
Na+
Na+
Na+
Fast Na+ Channel
K+ Channel(ito)
Ca++ K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1)

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

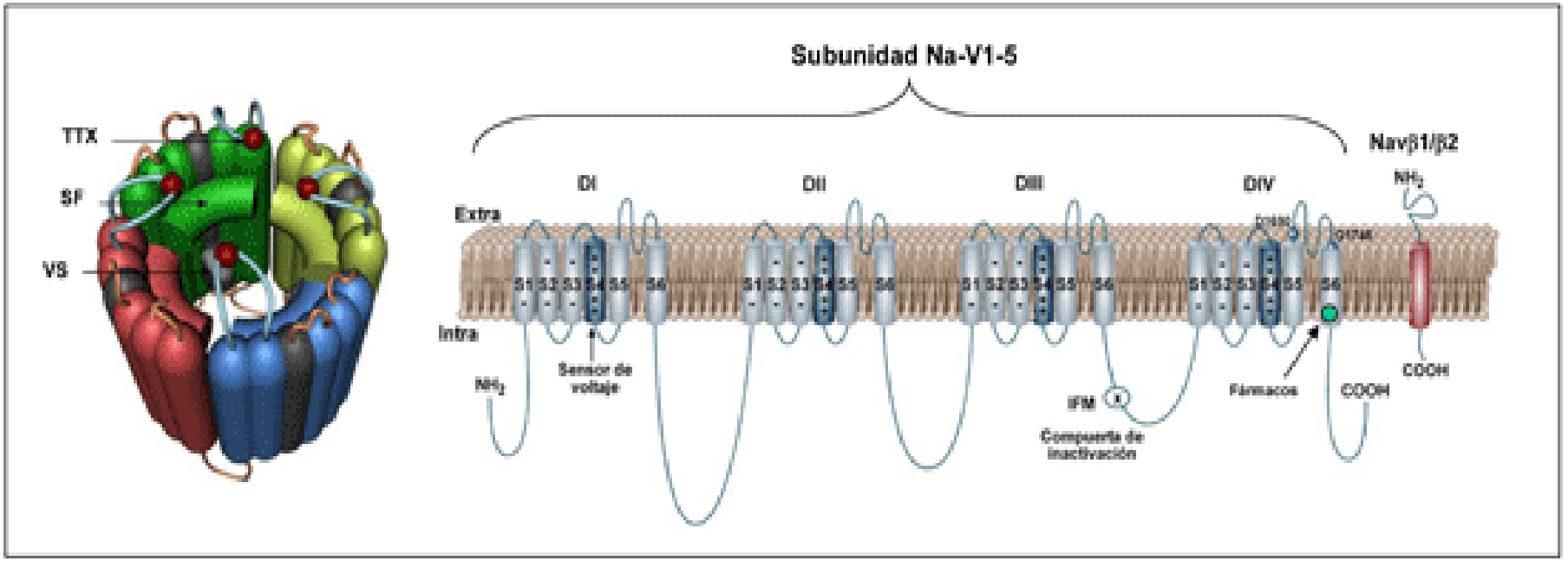


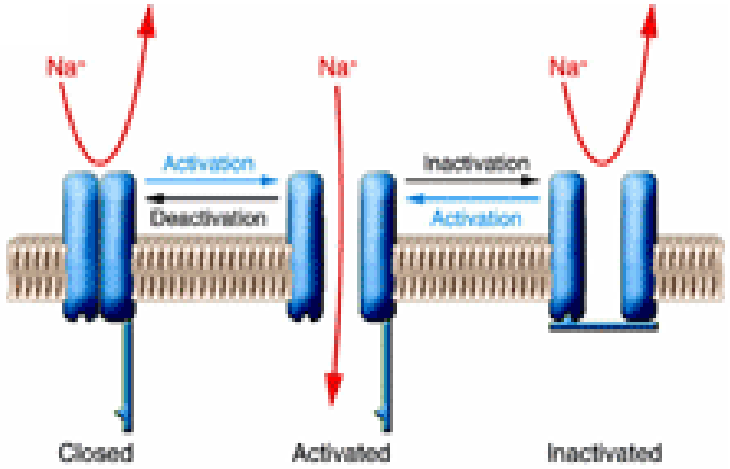


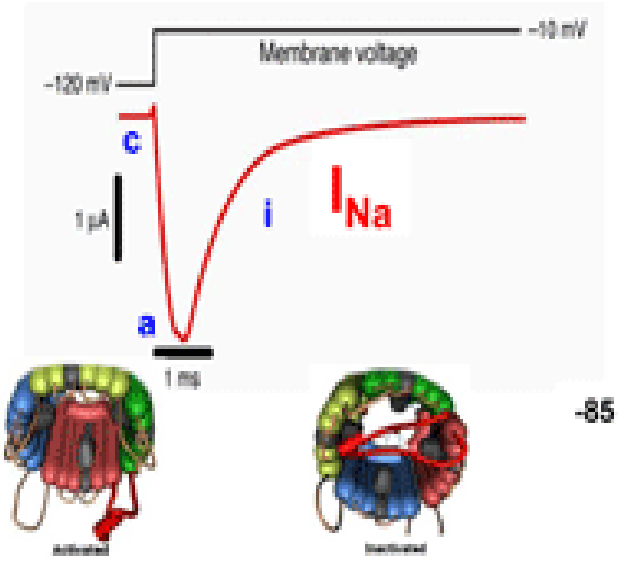


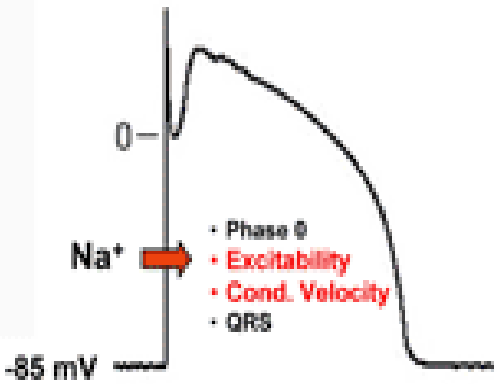
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

El canal de Na^+



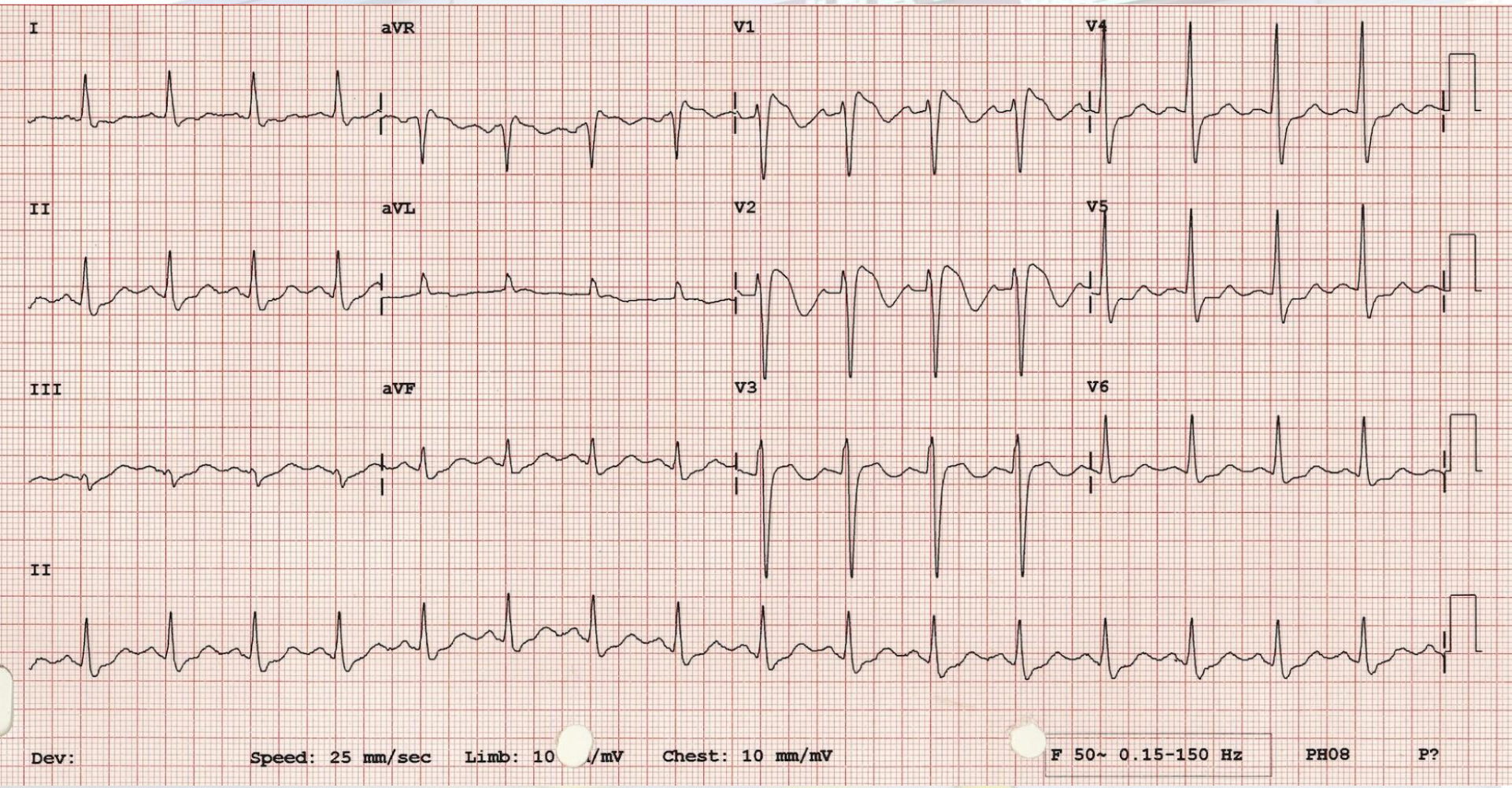




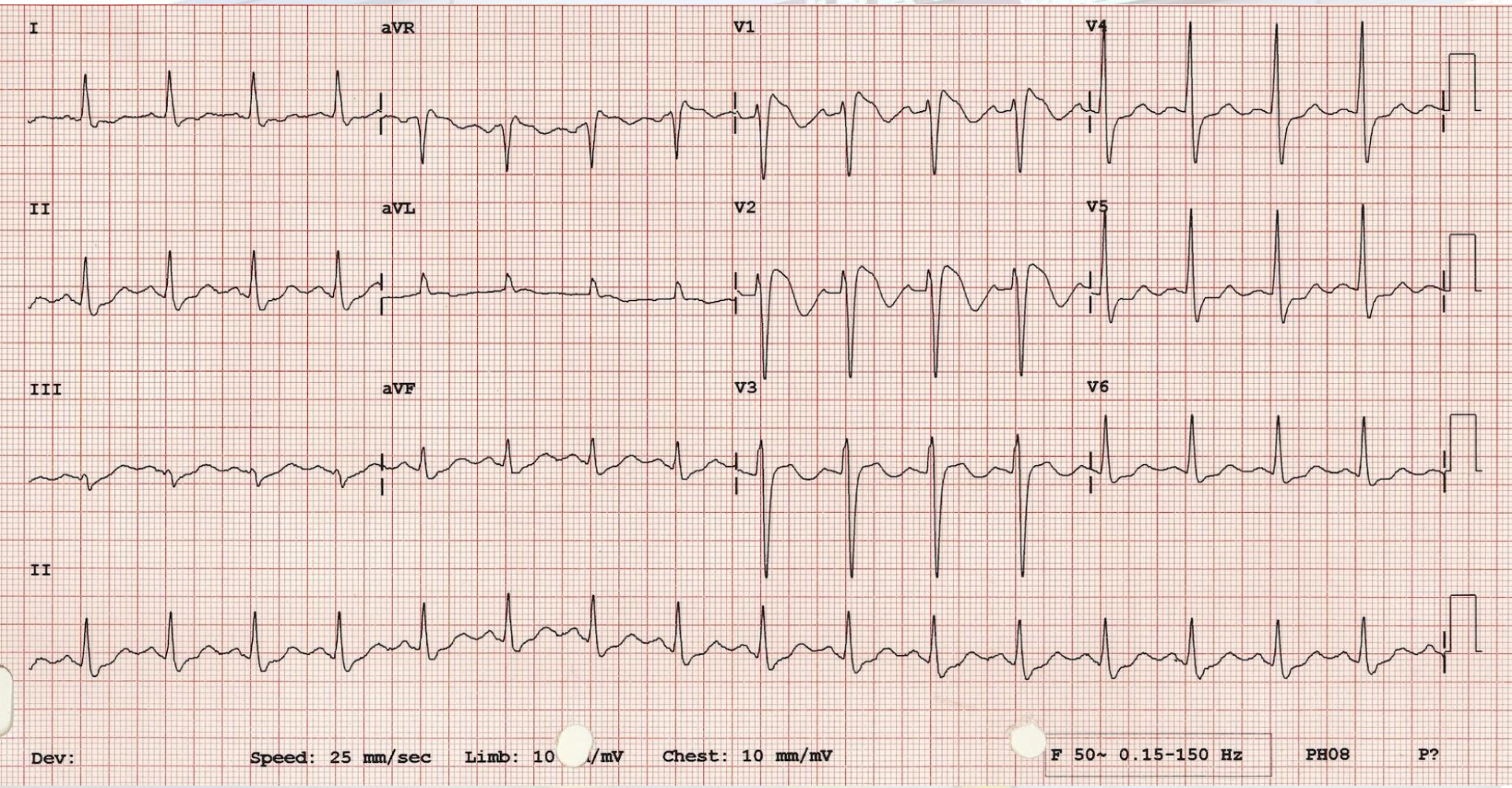


Propiedades eléctrica del músculo cardíaco

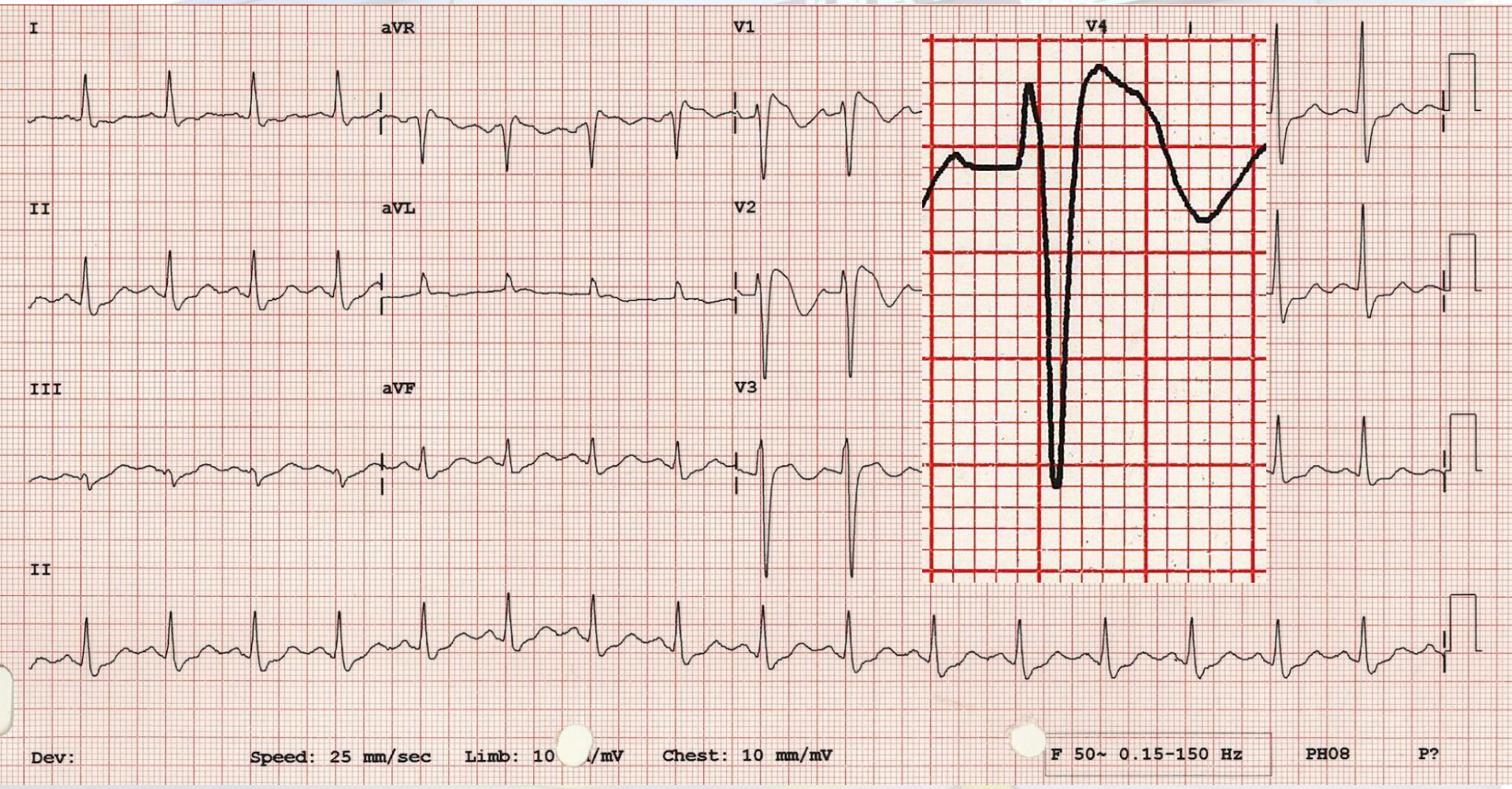
- Canales de Na cardíacos
  - Compuerta externa : se abre pot de membrana –70
  - Compuerta interna : se cierra poco despues limitando la entrada masiva de Sodio
- El canal de Ca se activa cuando el pot. de memb es de –30
- Canales de K
  - ITO: repolarización temprana incompleta
  - IKR: deja entrar pero no salir el K
  - IKS: repolarización activa


I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
Dev:
Speed: 25 mm/sec
Limb: 10
/mV
Chest: 10 mm/mV
F 50~ 0.15-150 Hz
PH08
P?

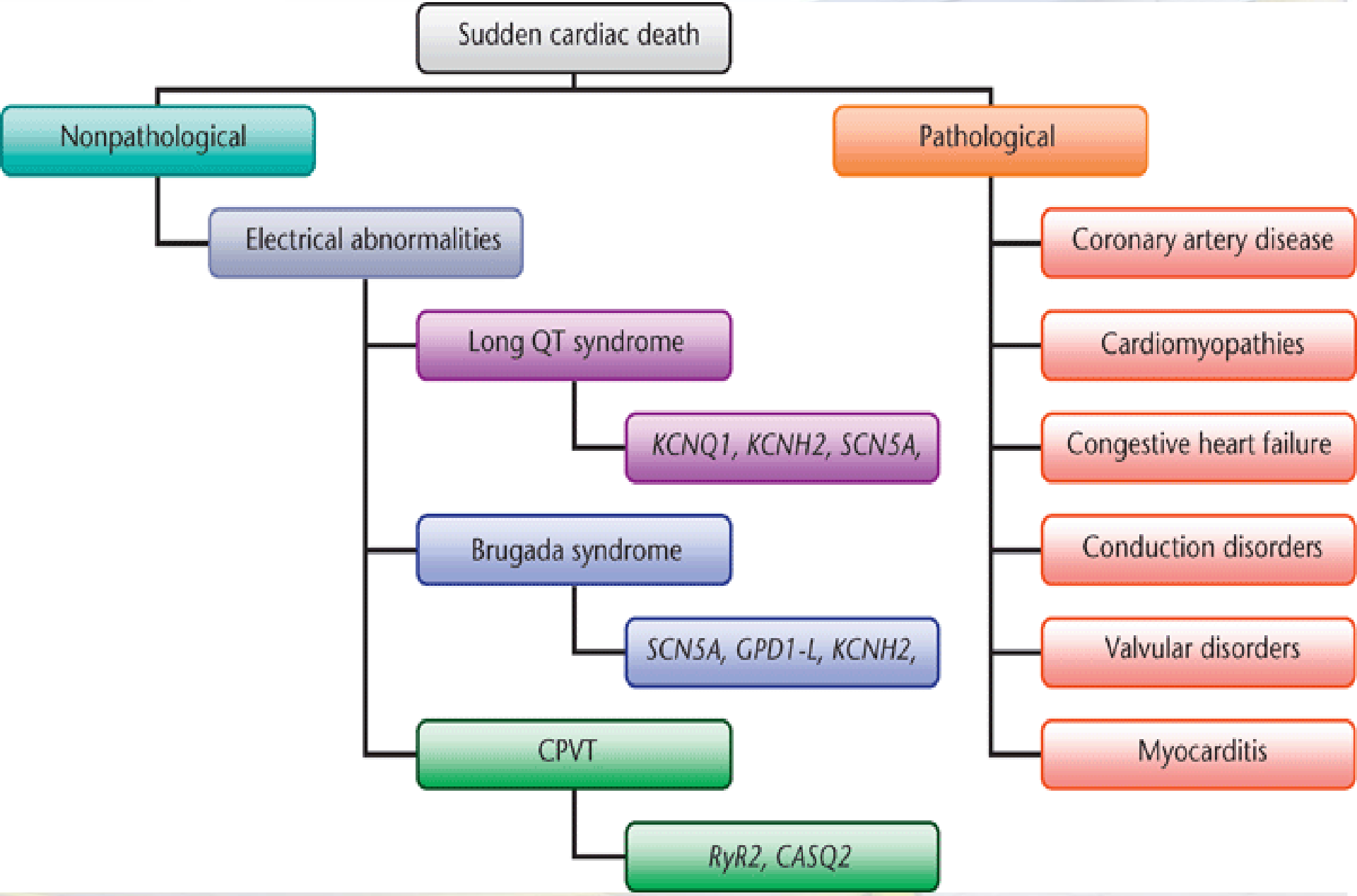
¿Que es?


I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
Dev:
Speed: 25 mm/sec
Limb: 10
/mV
Chest: 10 mm/mV
F 50~ 0.15-150 Hz
PH08
P?

Sindrome de Brugada



Sindrome de Brugada

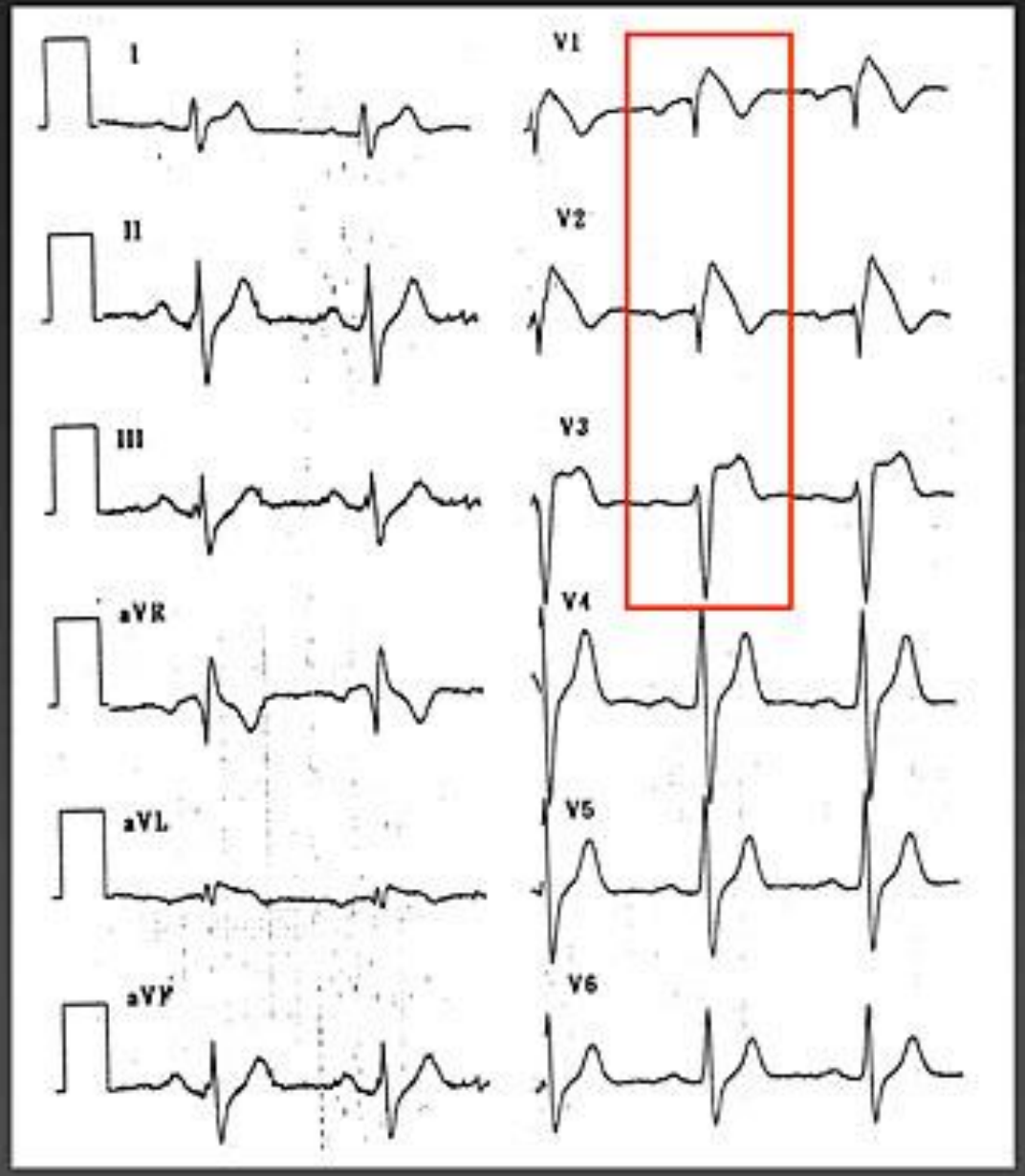

Sudden cardiac death
Nonpathological
Pathological
Electrical abnormalities
Long QT syndrome
KCNQ1, KCNH2, SCN5A,
Brugada syndrome
SCN5A, GPD1-L, KCNH2,
CPVT
RyR2, CASQ2
Coronary artery disease
Cardiomyopathies
Congestive heart failure
Conduction disorders
Valvular disorders
Myocarditis

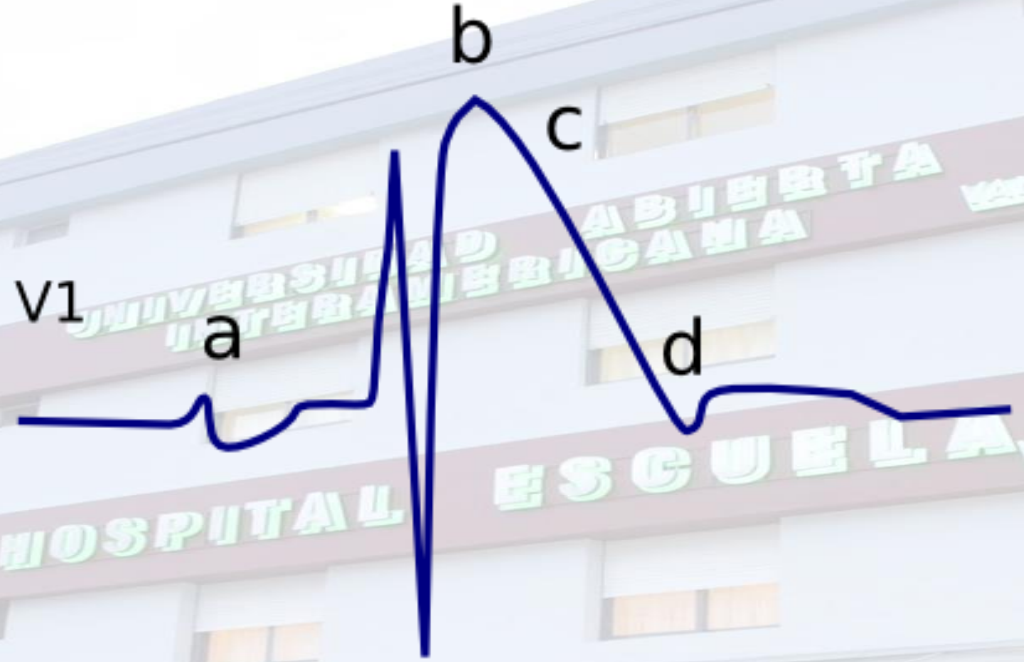
Síndrome de Brugada

El síndrome del bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST y muerte súbita (MS)

The ECG in Brugada syndrome

- Prolonged PR
- RBBB
- ST segment ↑





ECG characteristics in Brugada Syndrome

a. Broad P wave with some PQ prolongation

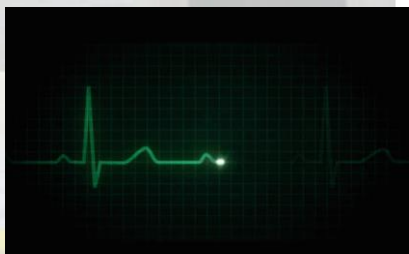
b. J point elevation

c. Coved type ST segment elevation

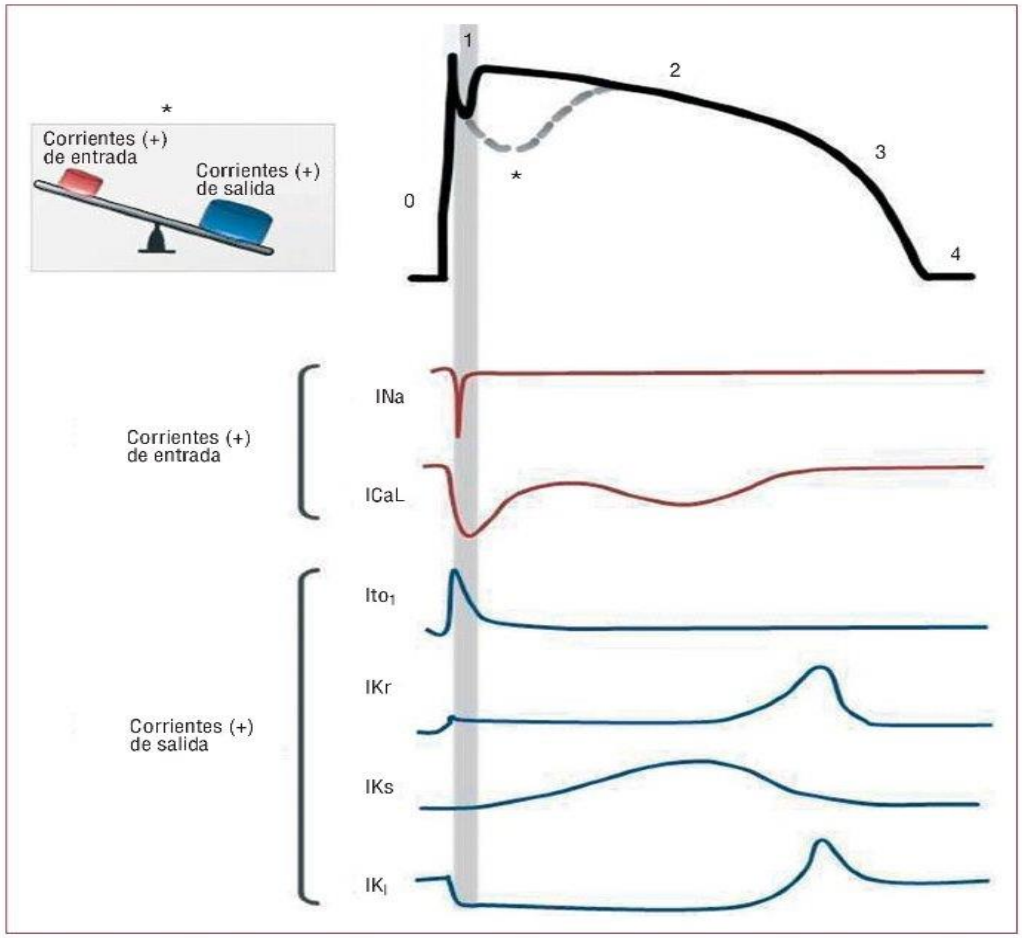
d. Inverted T wave

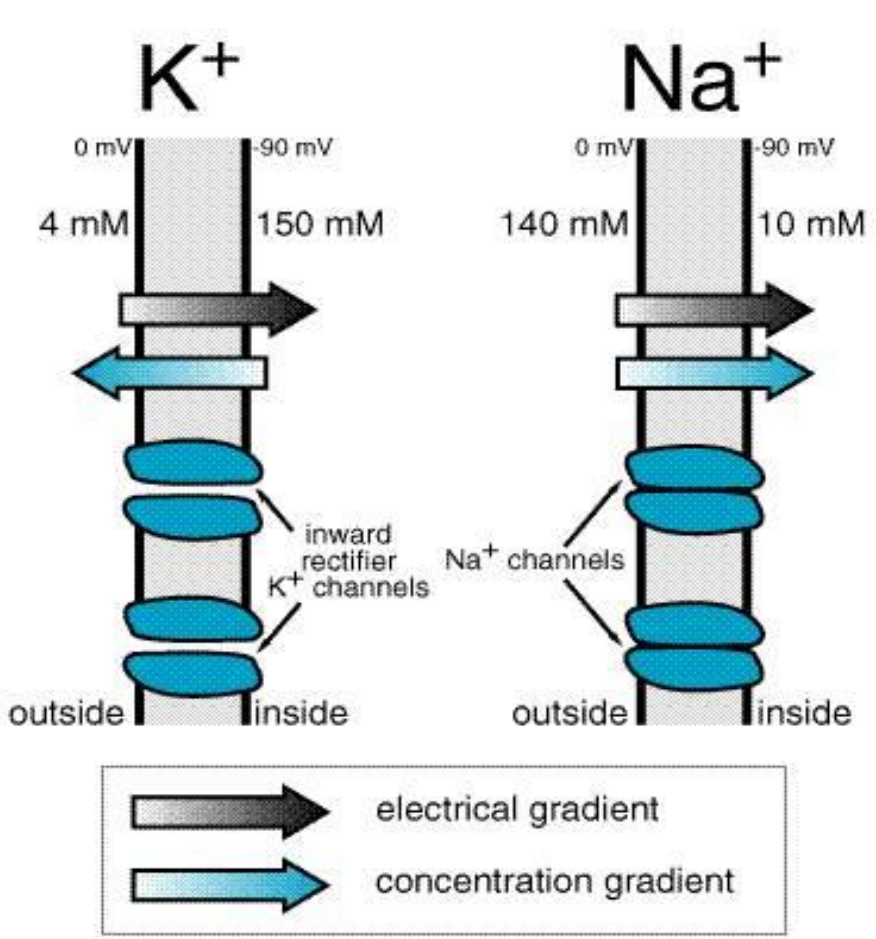
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Las Canalopatías son enfermedades determinadas genéticamente, que afectan genes que codifican proteínas de los canales
iónicos cardíacos.

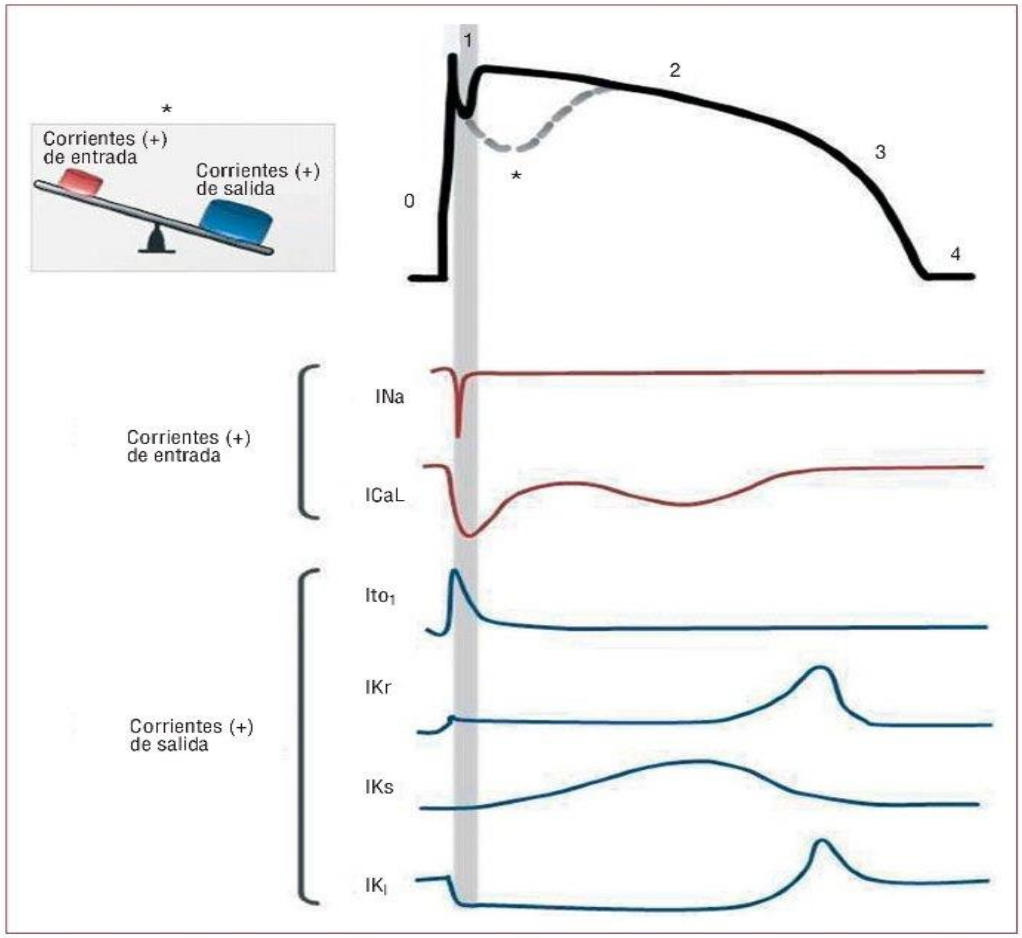


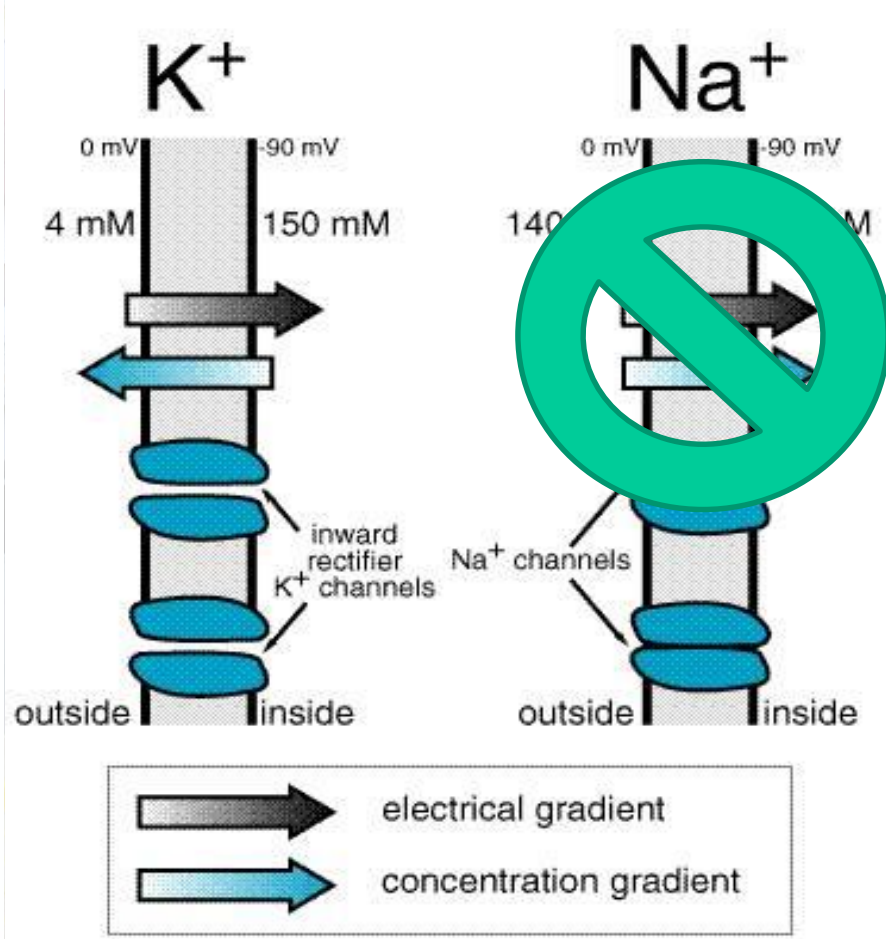
Bugada: predominio en las corrientes de salida déficit en la entrada





Bugada: predominio en las corrientes de salida déficit en la entrada





UAI HOSPITAL UNIVERSITARIO

Alrededor del 20 % de los casos de síndrome de Brugada están asociados con la mutación en el gen que codifica los canales de sodio en las membranas de los miocitos

Densidad de Canales es mayor en epicardio que en endocardio

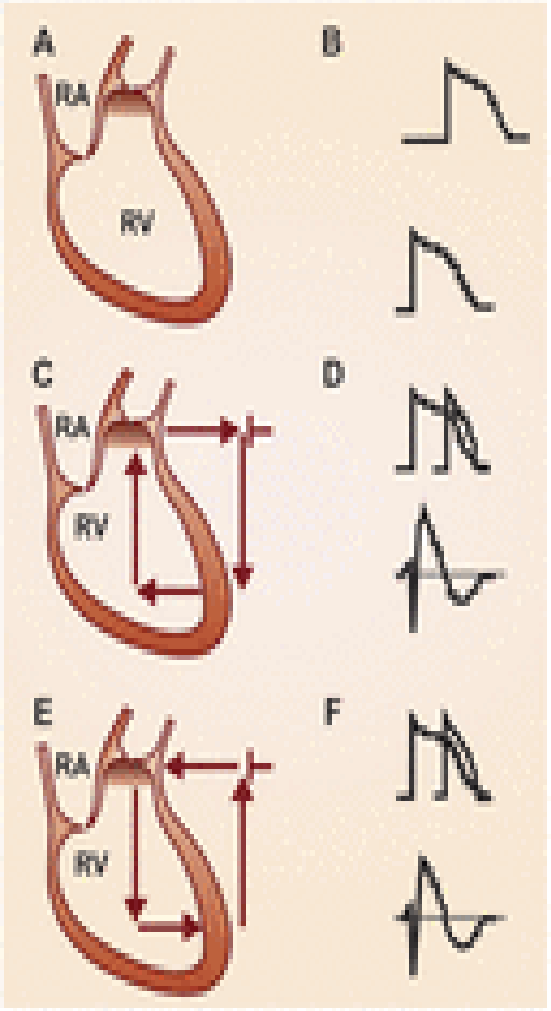
Este fenómeno ocurre de forma heterogénea en la pared ventricular y da lugar a un gradiente transmural de voltaje,

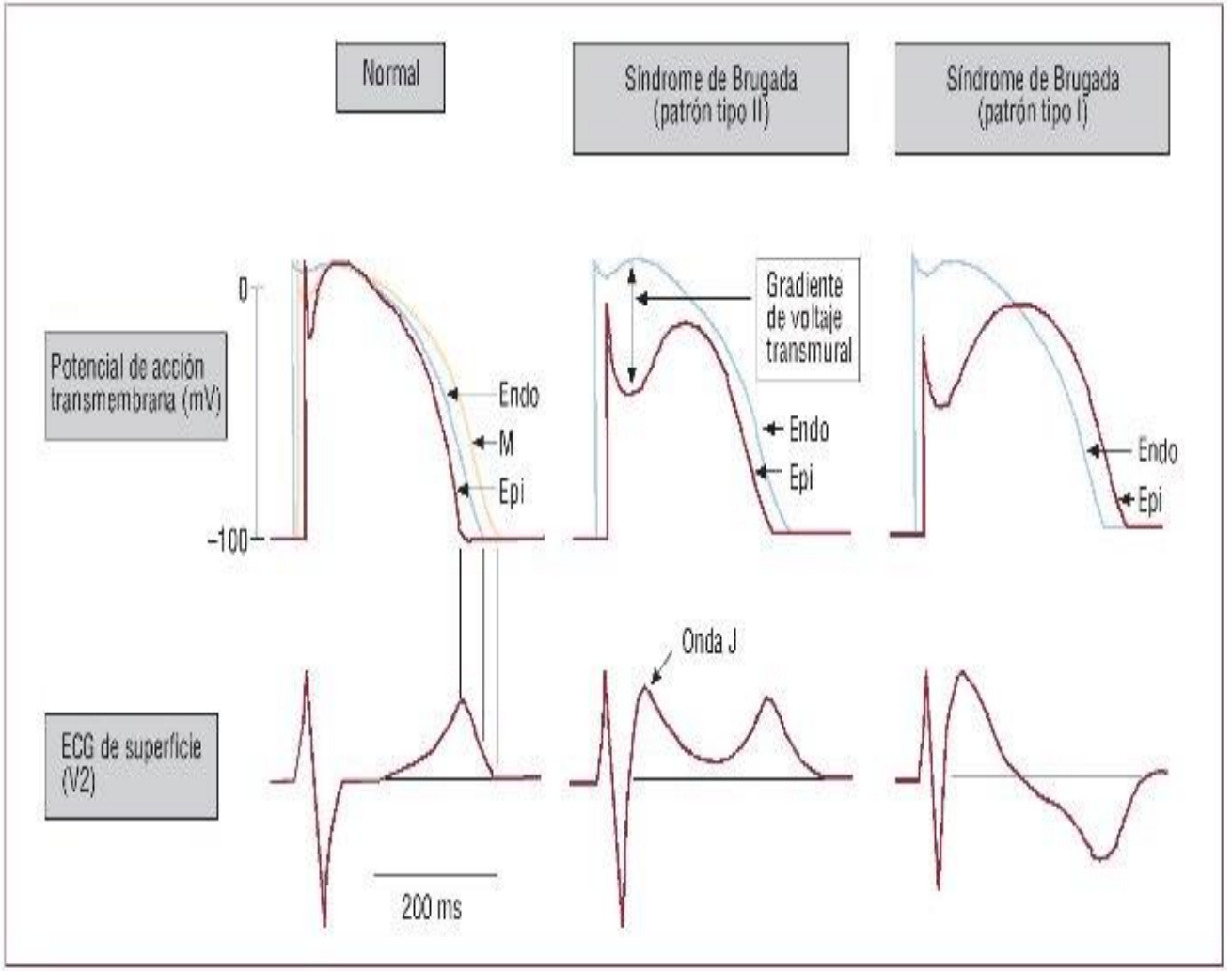
Produce la elevación característica del segmento ST en el electrocardiograma

Slow conduction

Repolarization abnormality

Development abnormality

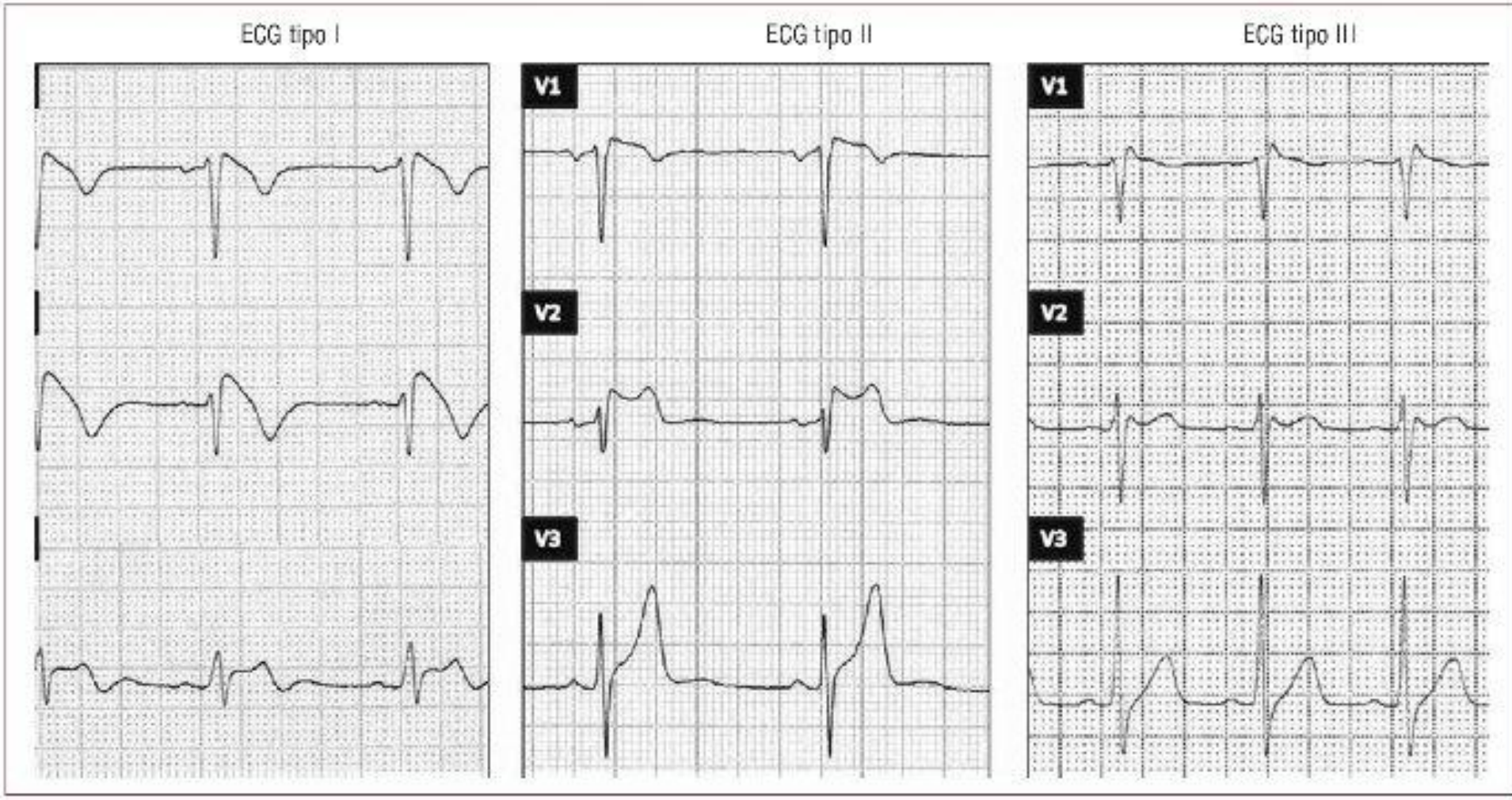


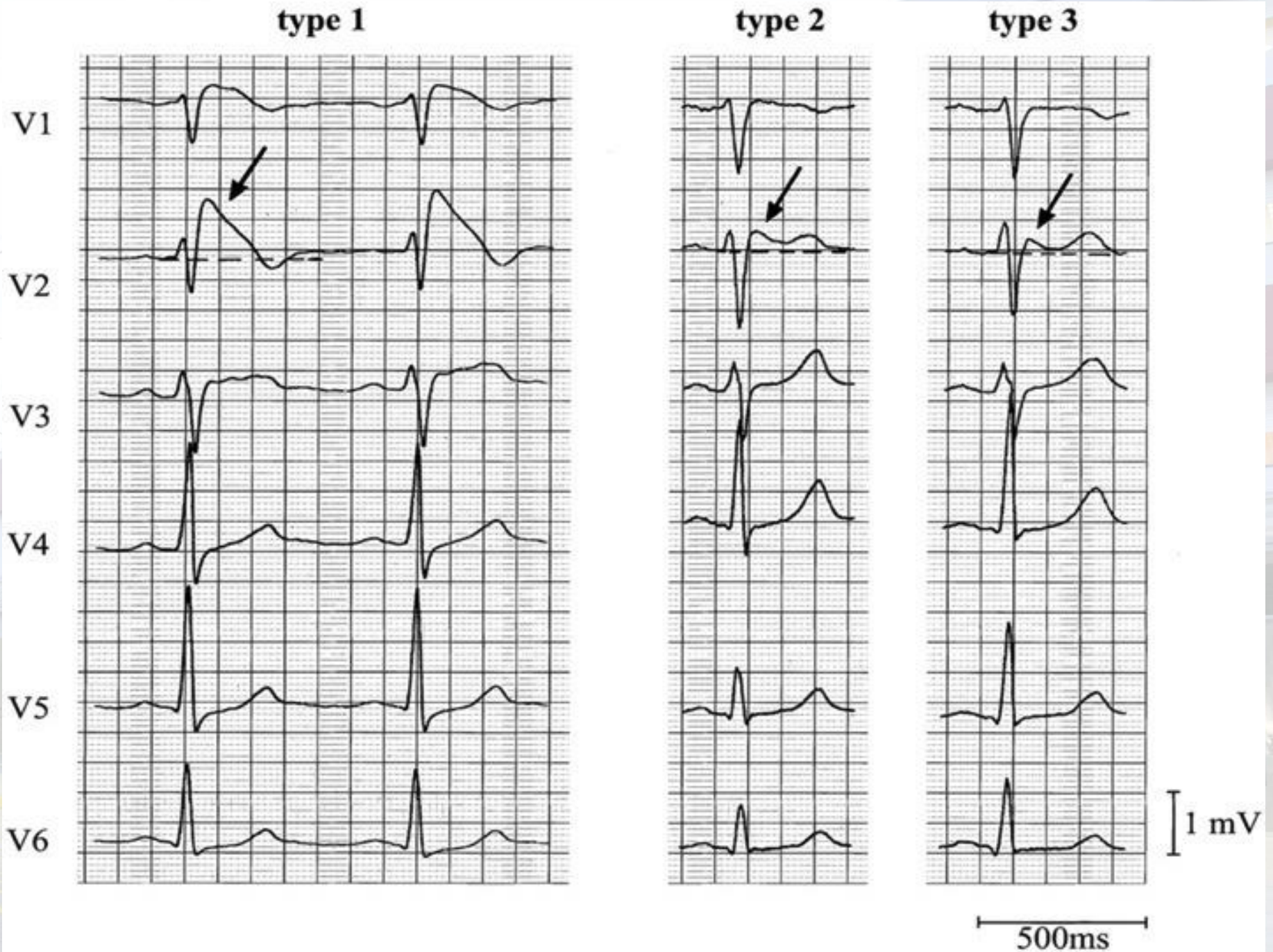


UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

TIPO III

Aunque el paciente puede tener varios patrones secuenciales solo el tipo1 es diagnostico



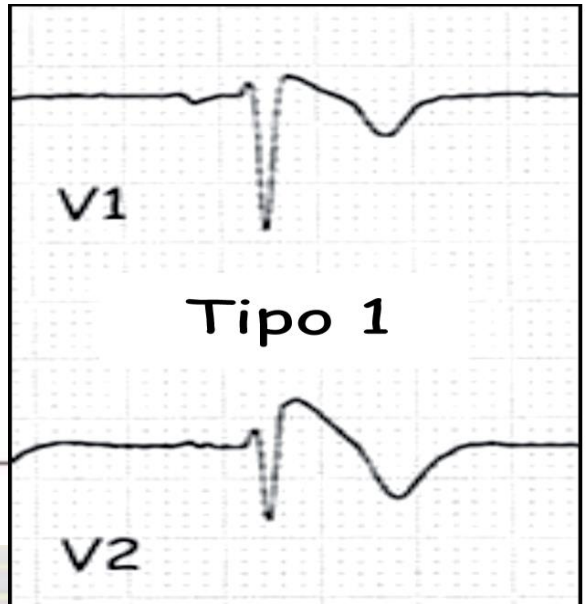

type 1
type 2
type 3
V1
V2
V3
V4
V5
V6
1 mV
500ms

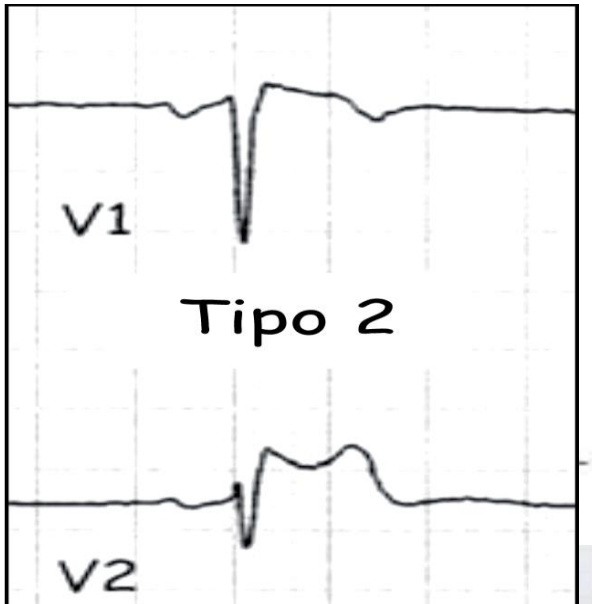
Diagnostico diferencial

TABLA 1. **Condiciones que pueden cursar con ECG similar al del síndrome de Brugada**

Diagnóstico diferencial	¿Predisposición genética?
Bloqueo de rama derecha atípico	Hiperpotasemia
Infarto agudo de miocardio, especialmente de ventrículo derecho (VD)	Hipercalcemia
Pericarditis/miopericarditis aguda, derrame pericárdico	Intoxicación por cocaína, alcohol
Tromboembolia pulmonar	Tratamiento con:
Aneurisma disecante de aorta	I. Fármacos antiarrítmicos: bloqueadores del canal de Na (clase IC, clase IA), bloqueadores del calcio, bloqueadores beta
Trastornos de los sistemas nerviosos central y autonómico	II. Fármacos antianginosos: bloqueadores del calcio, nitratos
Distrofia muscular de Duchenne	III. Fármacos psicotrópicos: Antidepresivos triciclicos/tetraciclicos, fenotiacinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, litio
Ataxia de Friedreich	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Displasia arritmogénica de VD	
Compresión mecánica del tracto de salida de VD	
Tumor mediastínico	
Pectus excavatum	
Tras cardioversión eléctrica	
Repolarización precoz, especialmente en atletas	
Hipotermia	

Reproducido con autorización de Benito et al[5].





UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO

17-42% de ellos presentan síncope o MS como consecuencia de una arritmia ventricular en algún momento de su vida. Esta cifra probablemente sobrestima la incidencia real de eventos, dado que no se diagnostica a una gran parte de los pacientes asintomáticos.

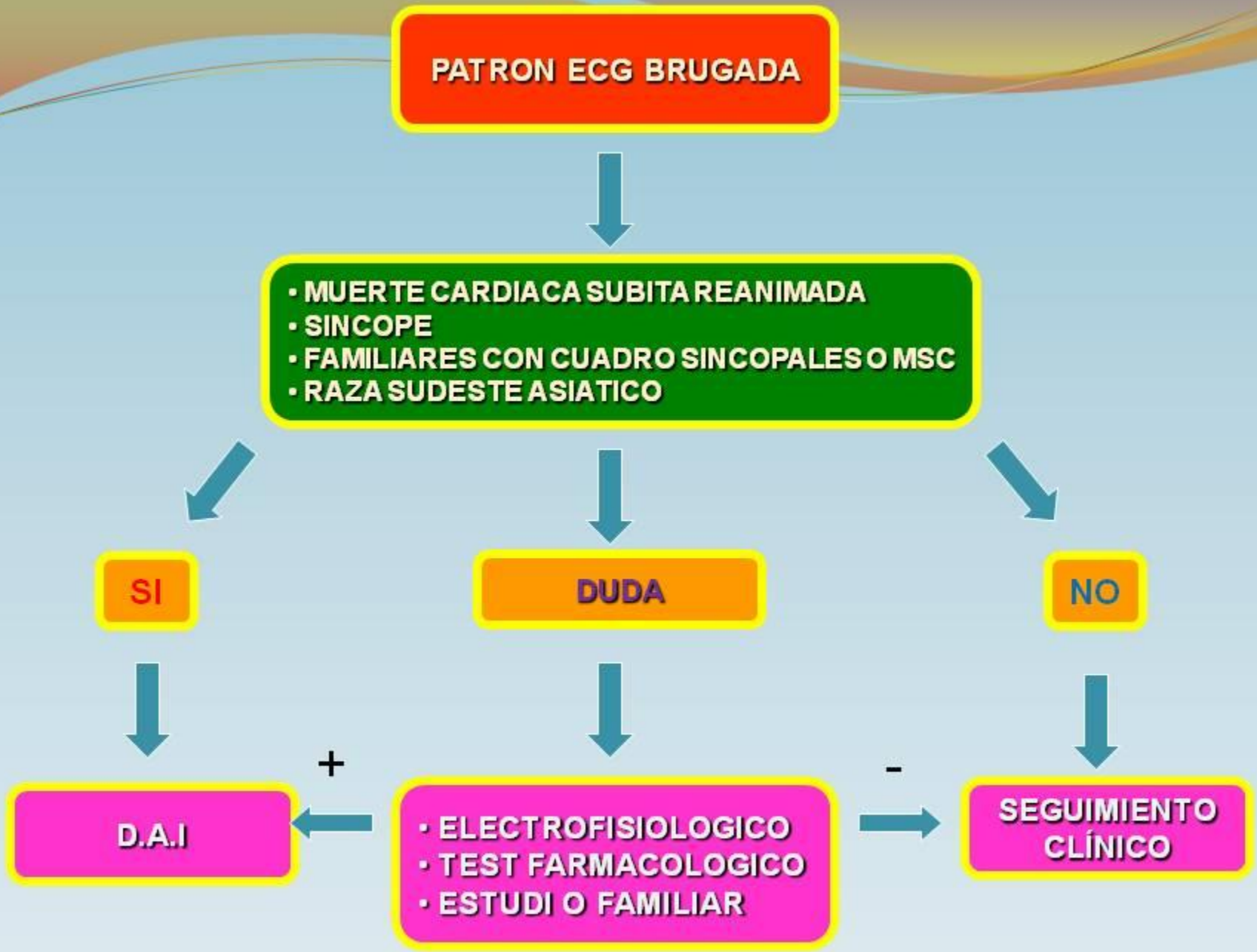
Risk Factors of Brugada Syndrome

Risk factors for Brugada syndrome include:

Being male: Adult men are diagnosed more frequently than women.

Race: Brugada Syndrome occurs more frequently in Asians than in any other races.

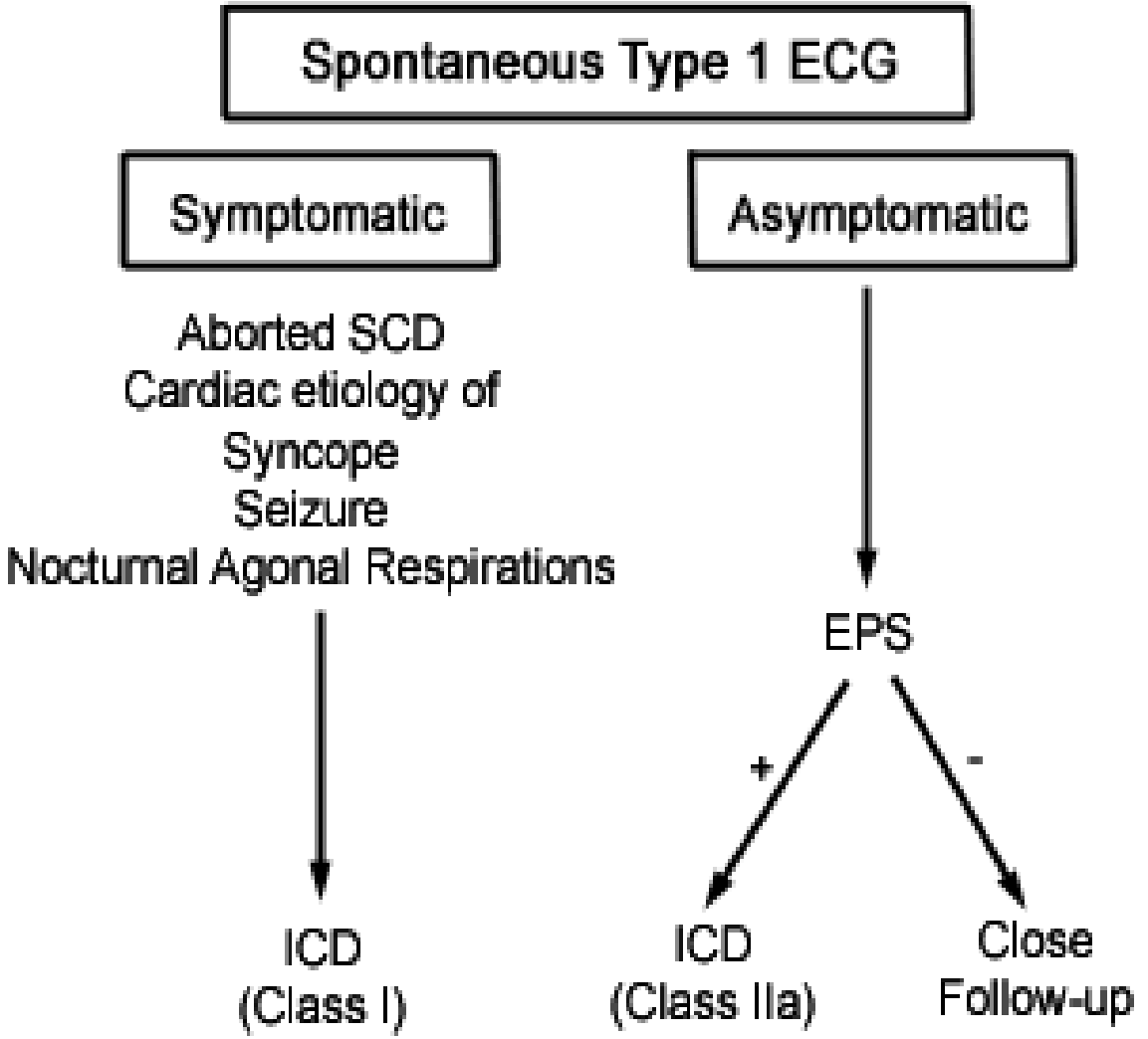
Fever: Having a fever does not bring on Brugada Syndrome itself, but it can increase the risk of fainting or other complications of Brugada Syndrome.



A. Di Grande, V. Tomaselli, L. Massarelli, S. Amico, I. Bellanuova, A. Barbera.

BRUGADA-LIKE ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERN. Eur J Intern Med 2005

Indications for ICD Implantation in Brugada Syndrome



Bloqueantes de canales de Sodio utilizados para desenmascarar

electrocardiograma de síndrome de Brugada[10]

Compuesto	Dosis	Vía
Ajmalina	1 mg/kg en 5 min	Intravenosa
Flecainida	2 mg/kg en 10 min	Intravenosa
	400 mg	Oral
Procainamida	10 mg/kg en 10 min	Intravenosa
Pilsicainida	1 mg/kg en 10 min	Intravenosa

Tratamiento farmacológico en síndrome de Brugada

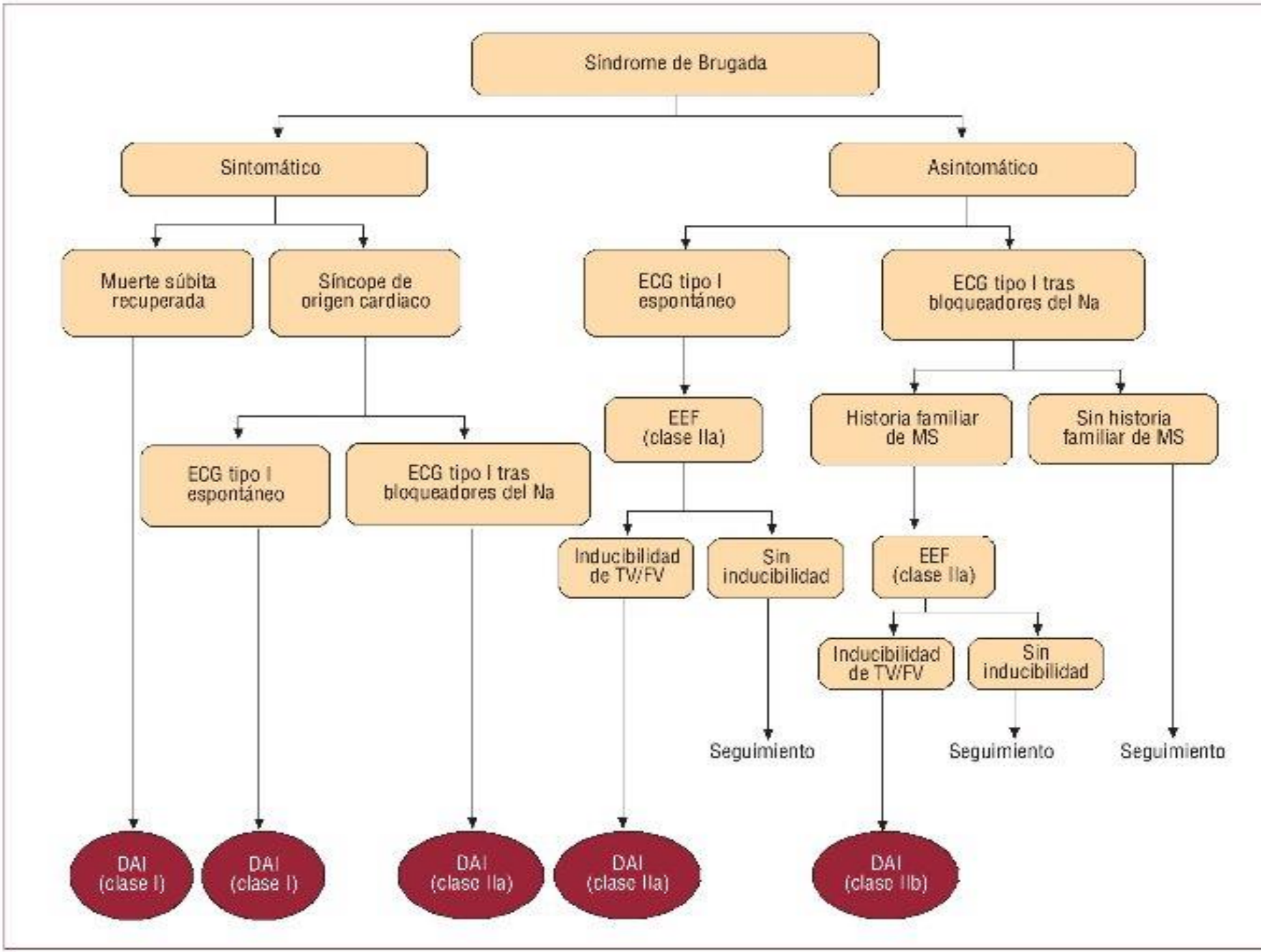
Fármacos que
inhiben la corriente Ito o incrementan las corrientes de Na_{+} y Ca_{+2}

El isoproterenol (que incrementa la corriente ICaL) ha probado
ser útil para el tratamiento de las tormentas eléctricas

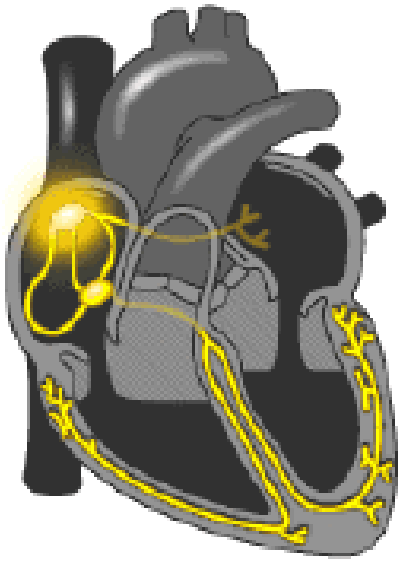
La quinidina, un antiarrítmico clase IA que posee efecto bloqueante de las corrientes Ito e IKr ha

La disopiramida ha demostrado
también su utilidad en caso de tormenta eléctrica en algunos pacientes
reportes.

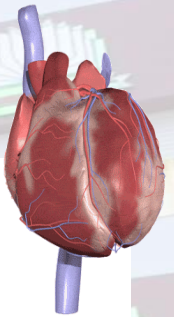
Las estrategias apuntas a la prevención primaria o secundaria
Para ello los recursos farmacologícos son escasos
El DAI debe ser considerado

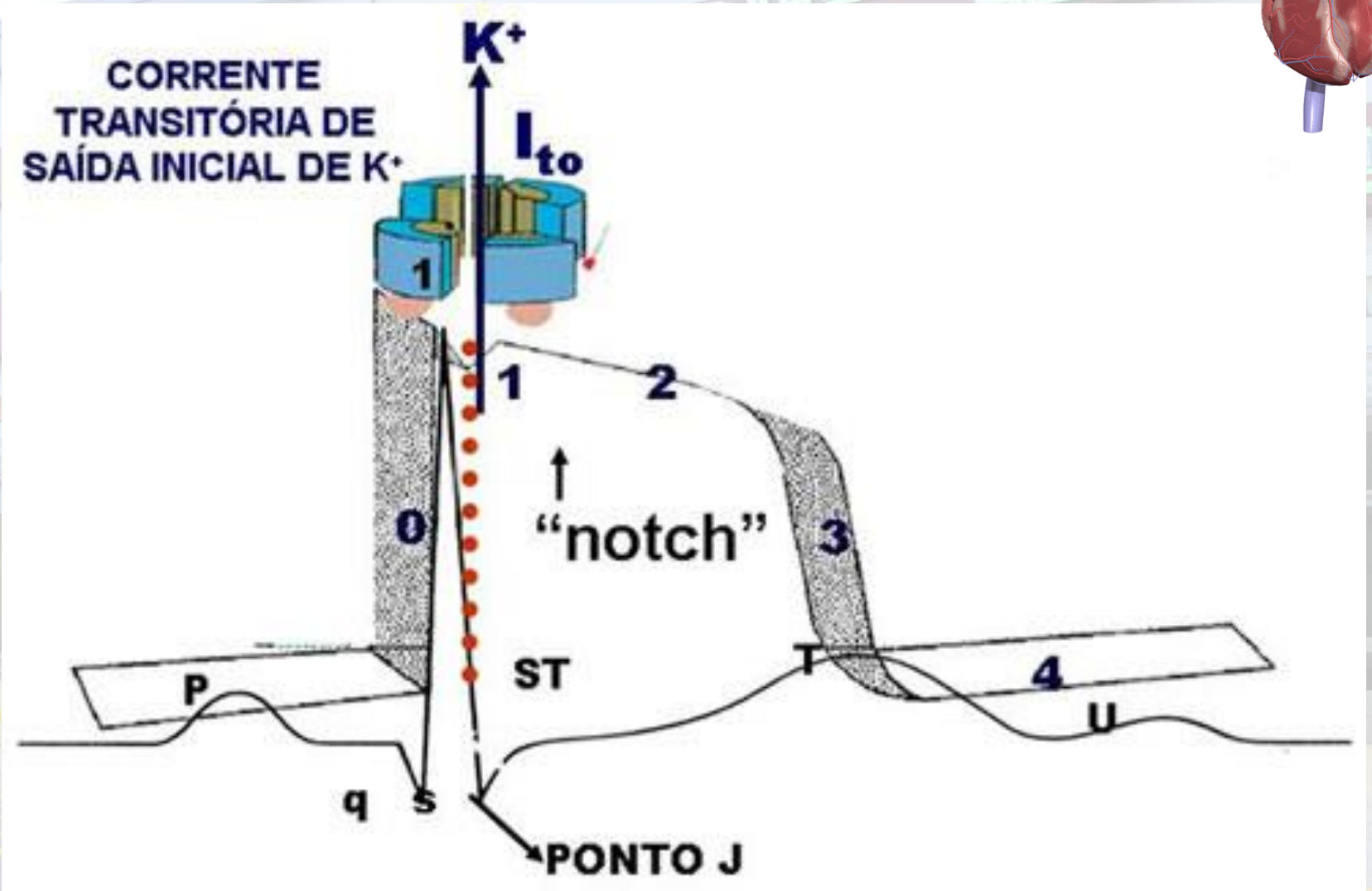

Síndrome de Brugada
Sintomático
Asintomático
Muerte súbita recuperada
Síncope de origen cardiaco
ECG tipo I espontáneo
ECG tipo I tras bloqueadores del Na
ECG tipo I espontáneo
ECG tipo I tras bloqueadores del Na
EEF (clase IIa)
Historia familiar de MS
Sin historia familiar de MS
Inducibilidad de TV/FV
Sin inducibilidad
EEF (clase IIa)
Inducibilidad de TV/FV
Sin inducibilidad
Seguimiento
Seguimiento
Seguimiento
DAI (clase I)
DAI (clase I)
DAI (clase IIa)
DAI (clase IIa)
DAI (clase IIb)

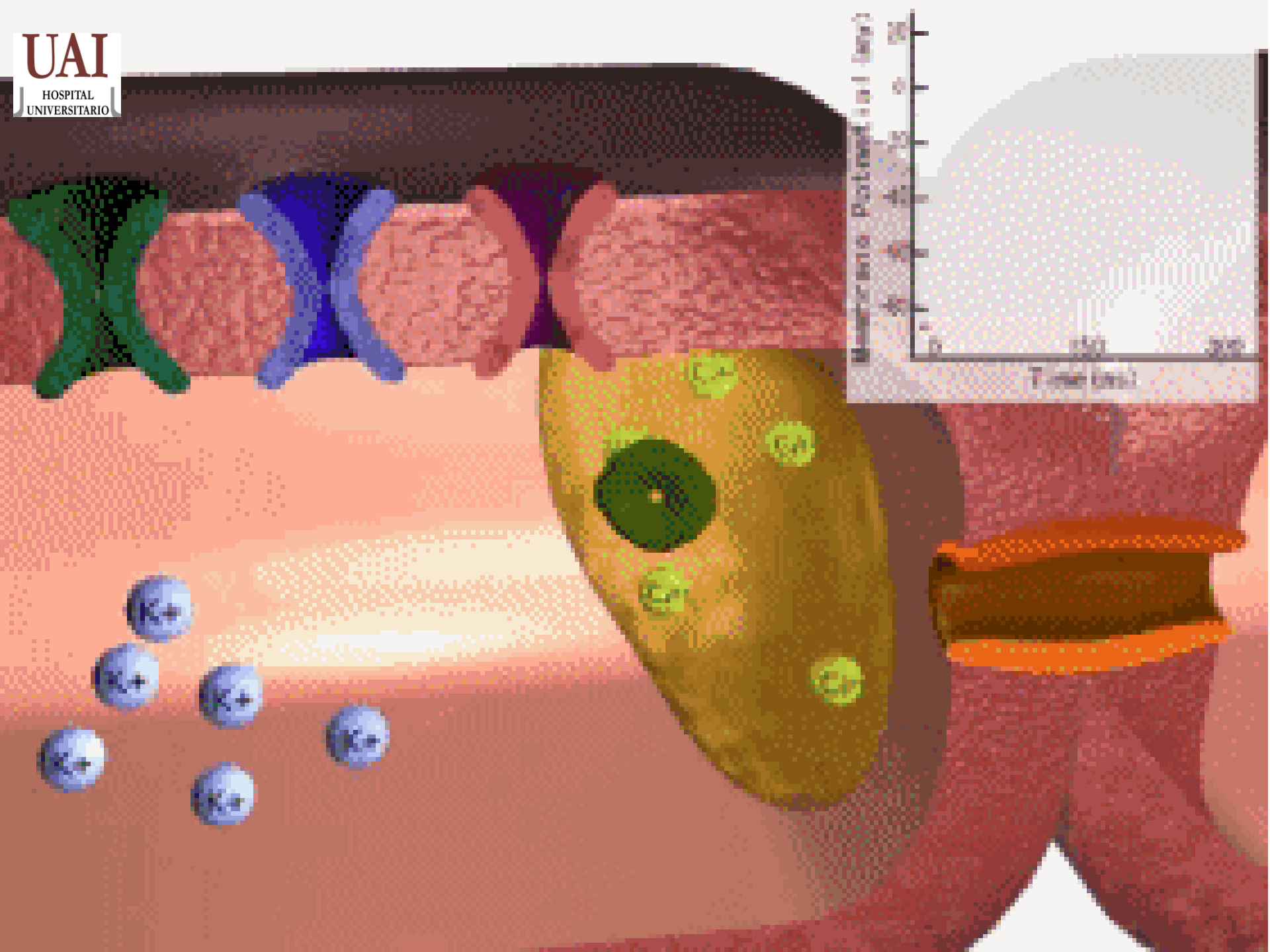
Los canales de potasio



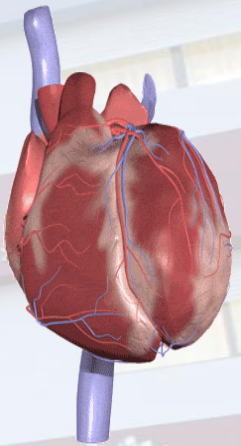
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

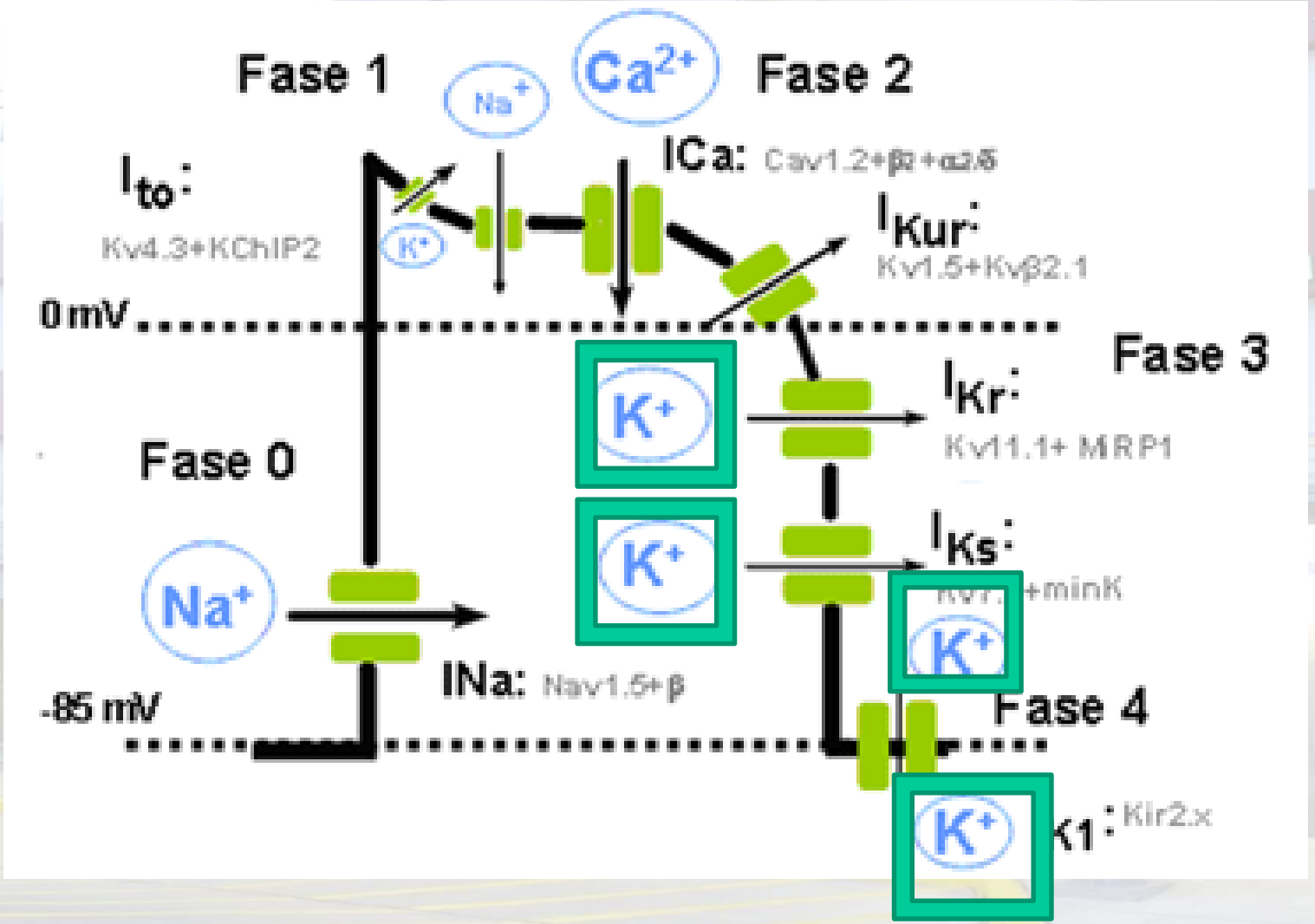





UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO

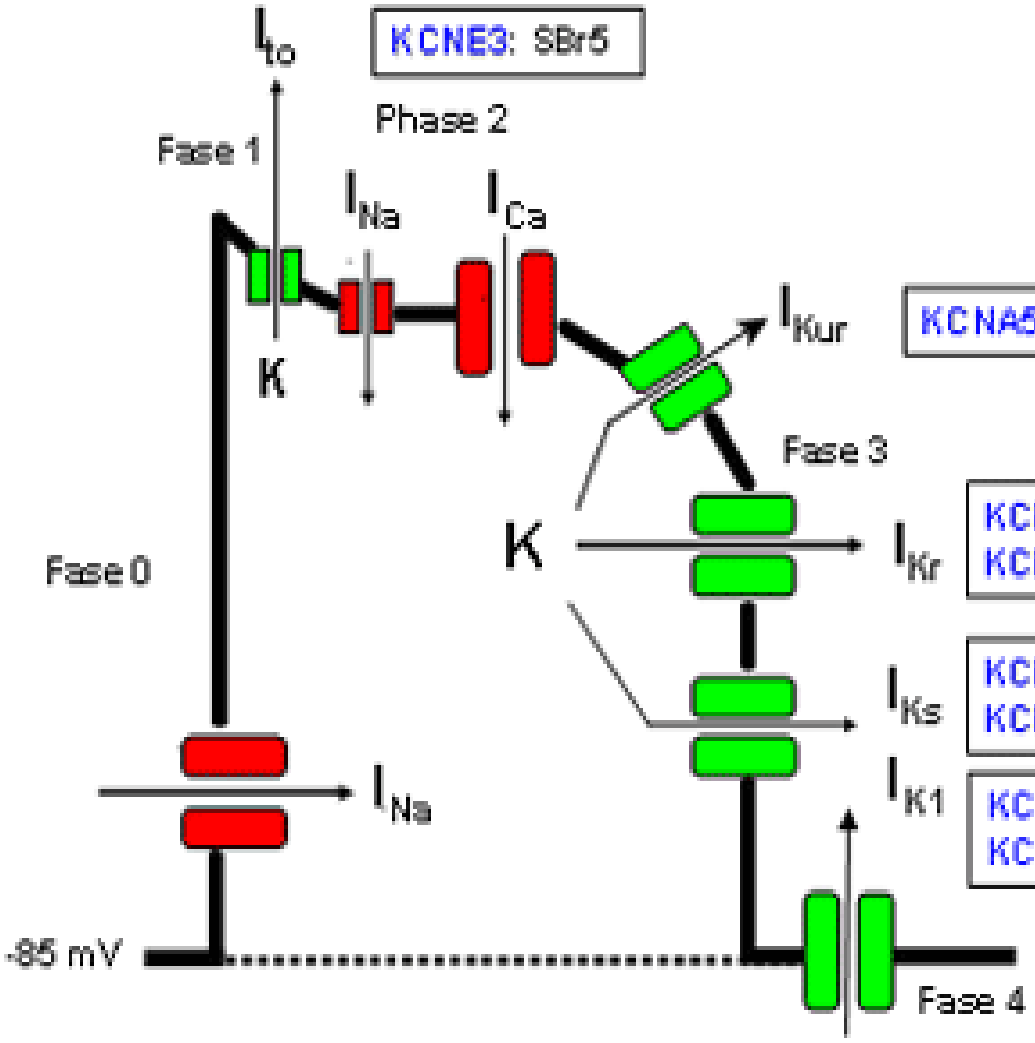
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO





Canalopatías a asociadas a mutaciones en los canales de K^+ cardiacos

FA	Fibrilación Auricular
SBr	Síndrome de Brugada
SRT	Síndrome de Repolarización Temprana
JLN	Síndrome Jervell and Lange-Nielsen
SQTL	Síndrome de QT Largo
SQTC	Síndrome de QT Corto
SMSL	Sind. de Muerte Súbita del Lactante



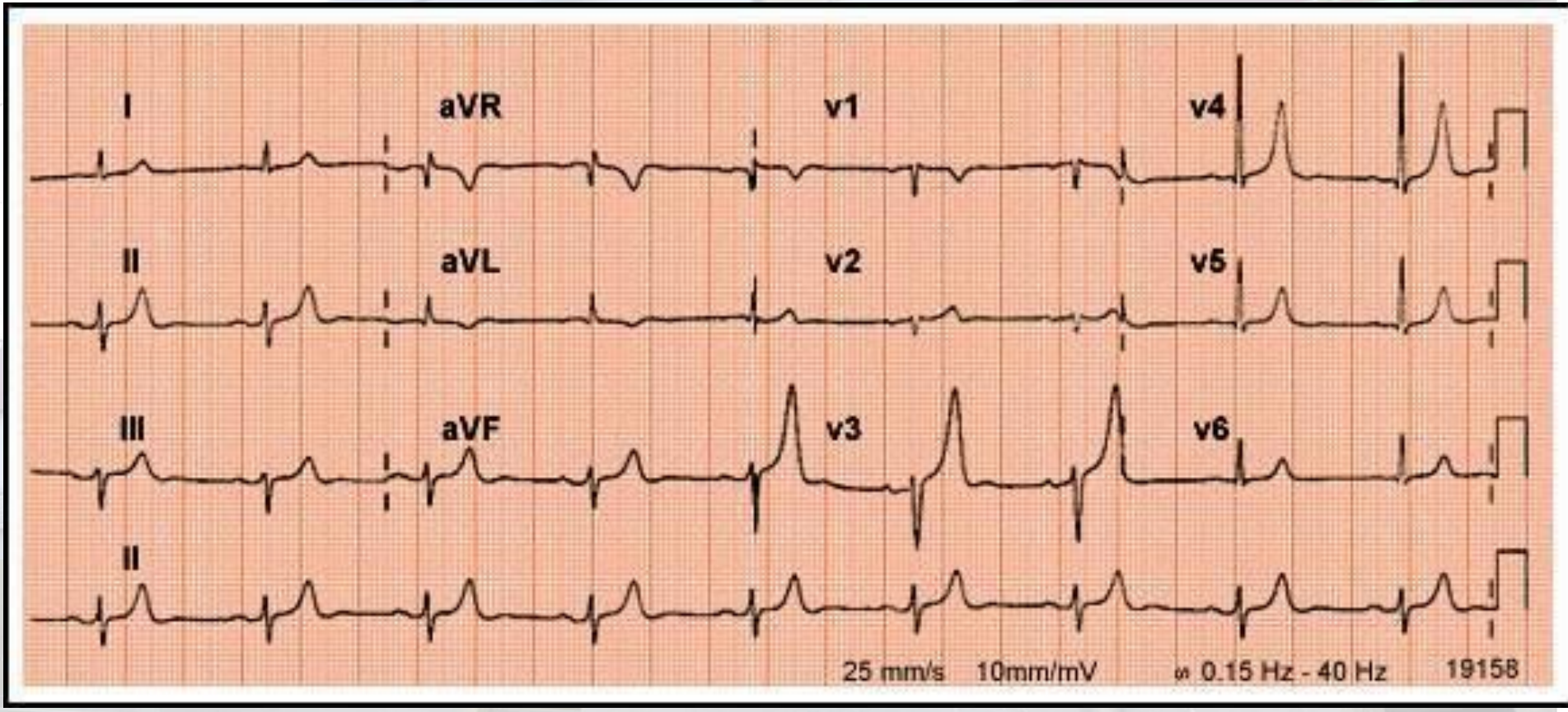
KCNE3: SBr5

KCNA5: FA7

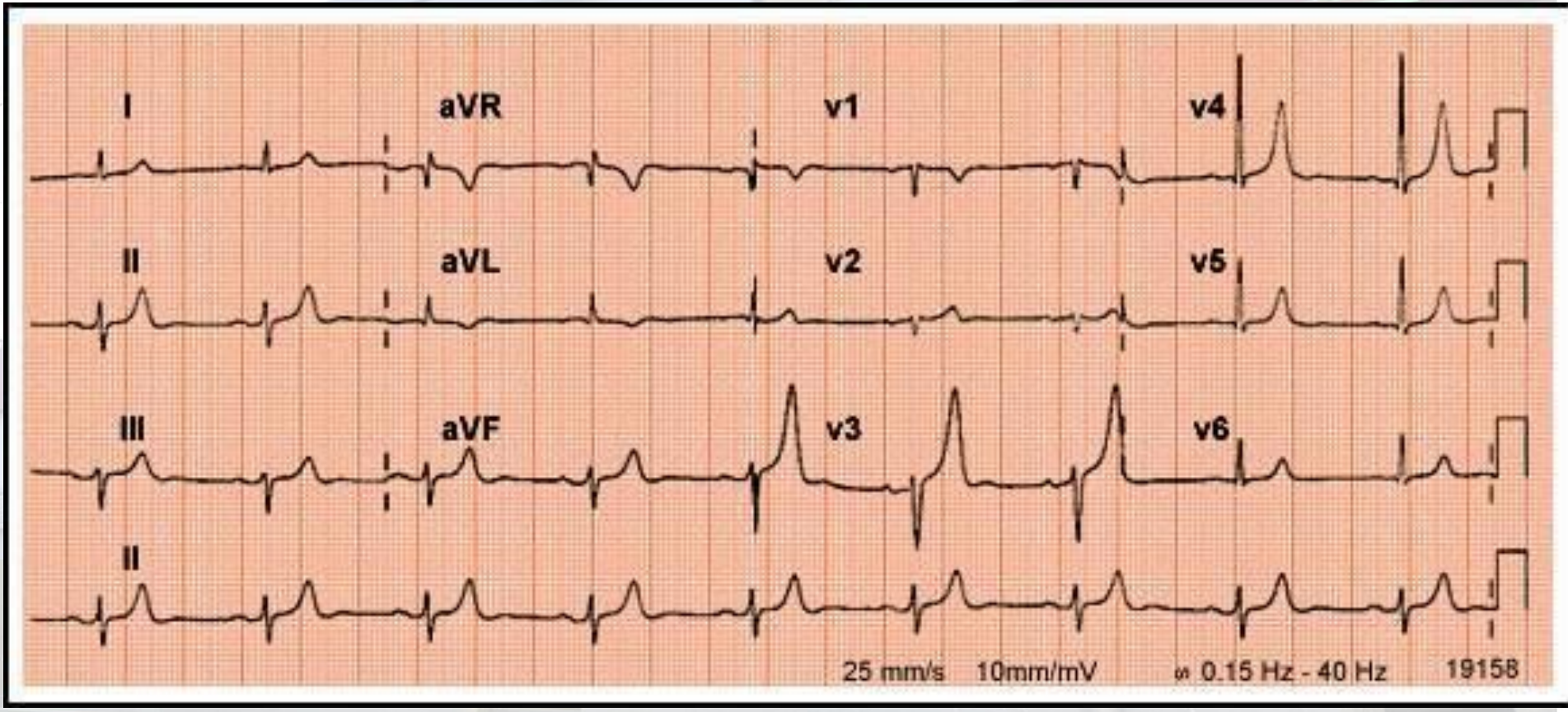
KCNH2: SQTL2, SMSL, SQTC1, FA2
KCNE2: SQTL6, SMSL, FA5

KCNQ1: SQTC1, JLN1, SMSL, SQTC2, FA1
KCNE1: SQTC5, JLN2

KCNJ2: SQTC7, SQTC3, FA4, CPVT3, ATS1, DAVD1
KCNJ5: SQTC13 KCNJ8: SRT KCNJ8: FA10


I
aVR
v1
v4
II
aVL
v2
v5
III
aVF
v3
v6
II
25 mm/s
10mm/mV
0.15 Hz - 40 Hz
19158

¿Que es esto?


I
aVR
v1
v4
II
aVL
v2
v5
III
aVF
v3
v6
II
25 mm/s
10mm/mV
0.15 Hz - 40 Hz
19158

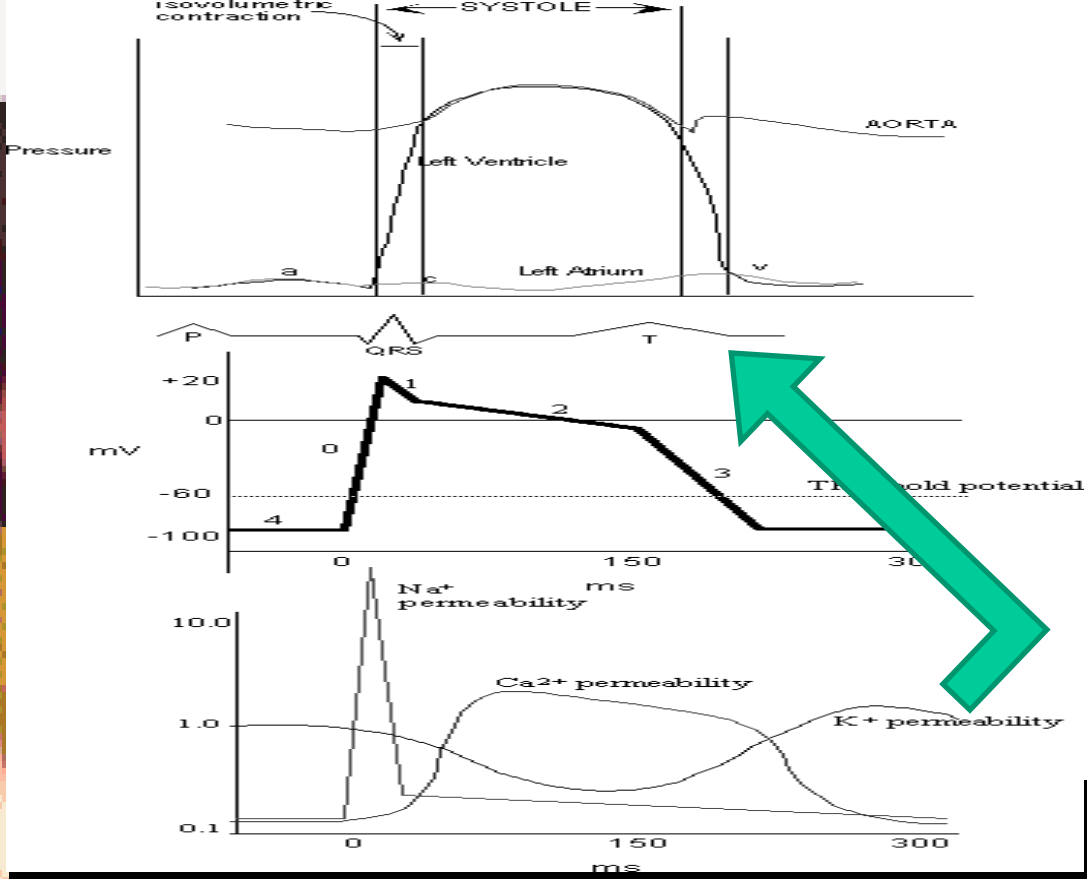
QUE PASA EN LA HIPOPOTASEMIA

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

LOS CANAELES **NO** ESTAN OBSTRUIDOS

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

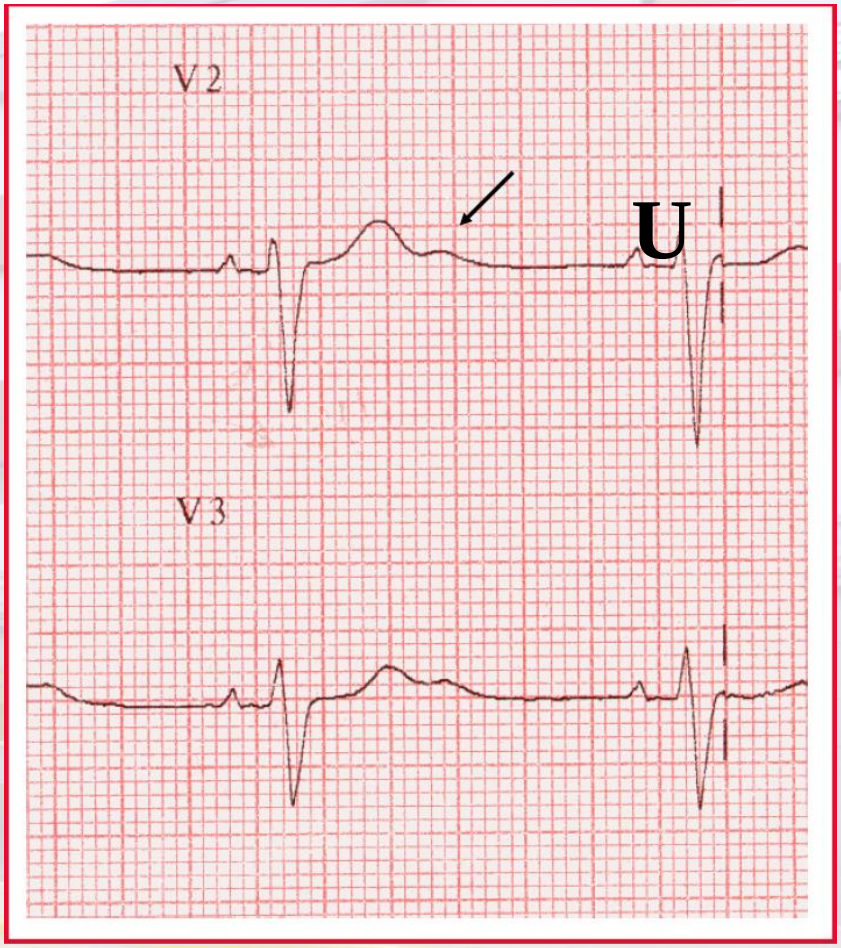
En la hipokalemia todo es lento hasta llagar al paro en diastole

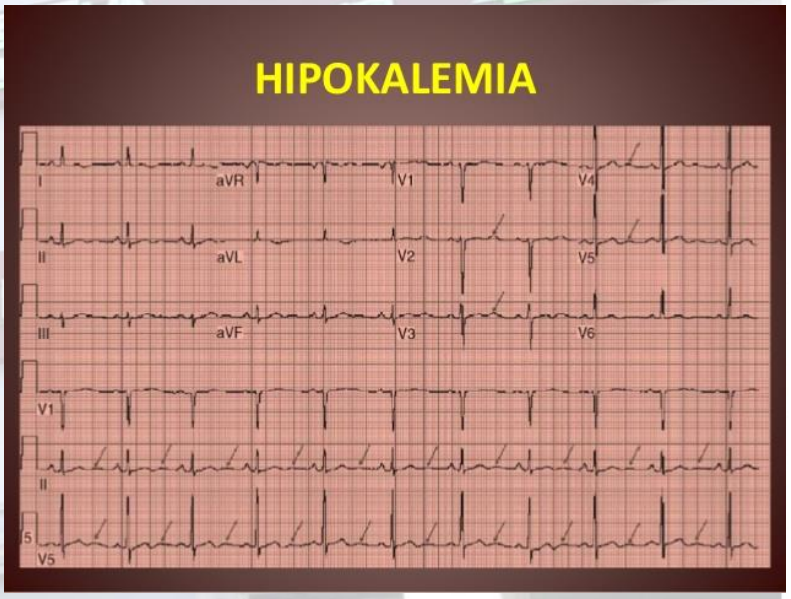


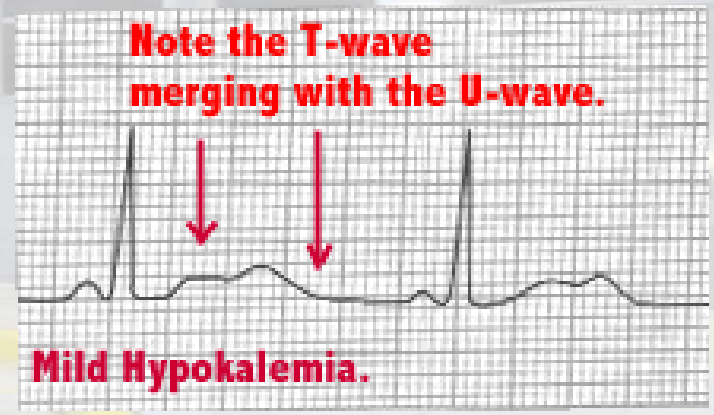
Menos K extracelular AL
AUMENTAR EL GRADIENTE DE K SE
Se libera y facilita SU SALIDA
T APLANADAS
CON ONDA U

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

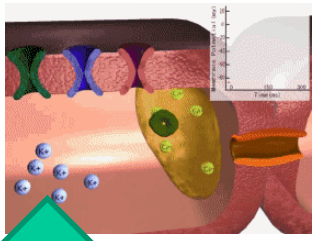
Hipopotasemia

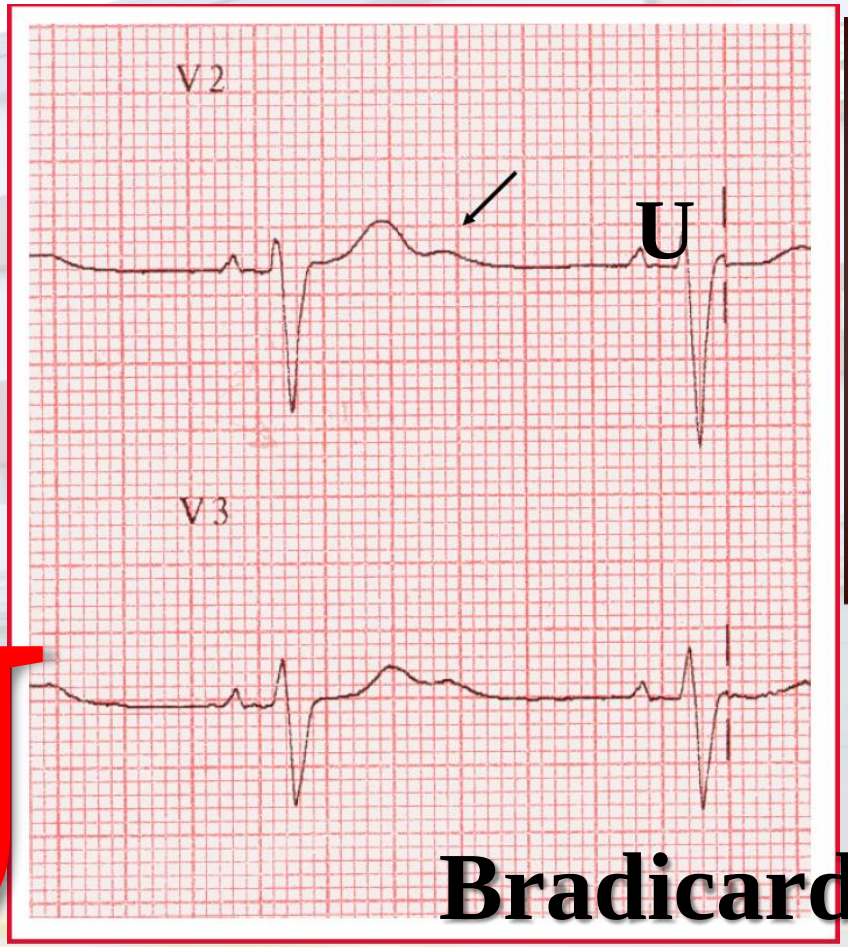


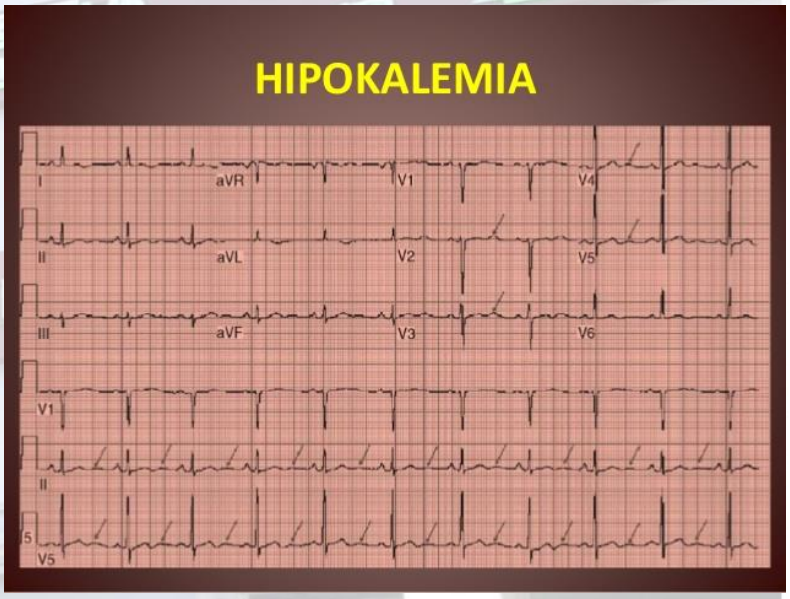




Hipopotasemia

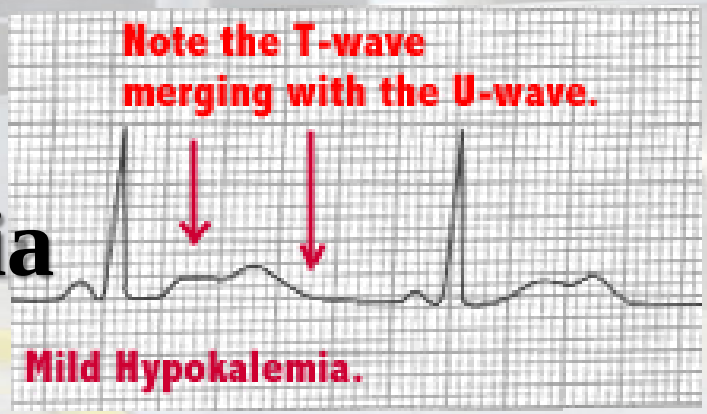


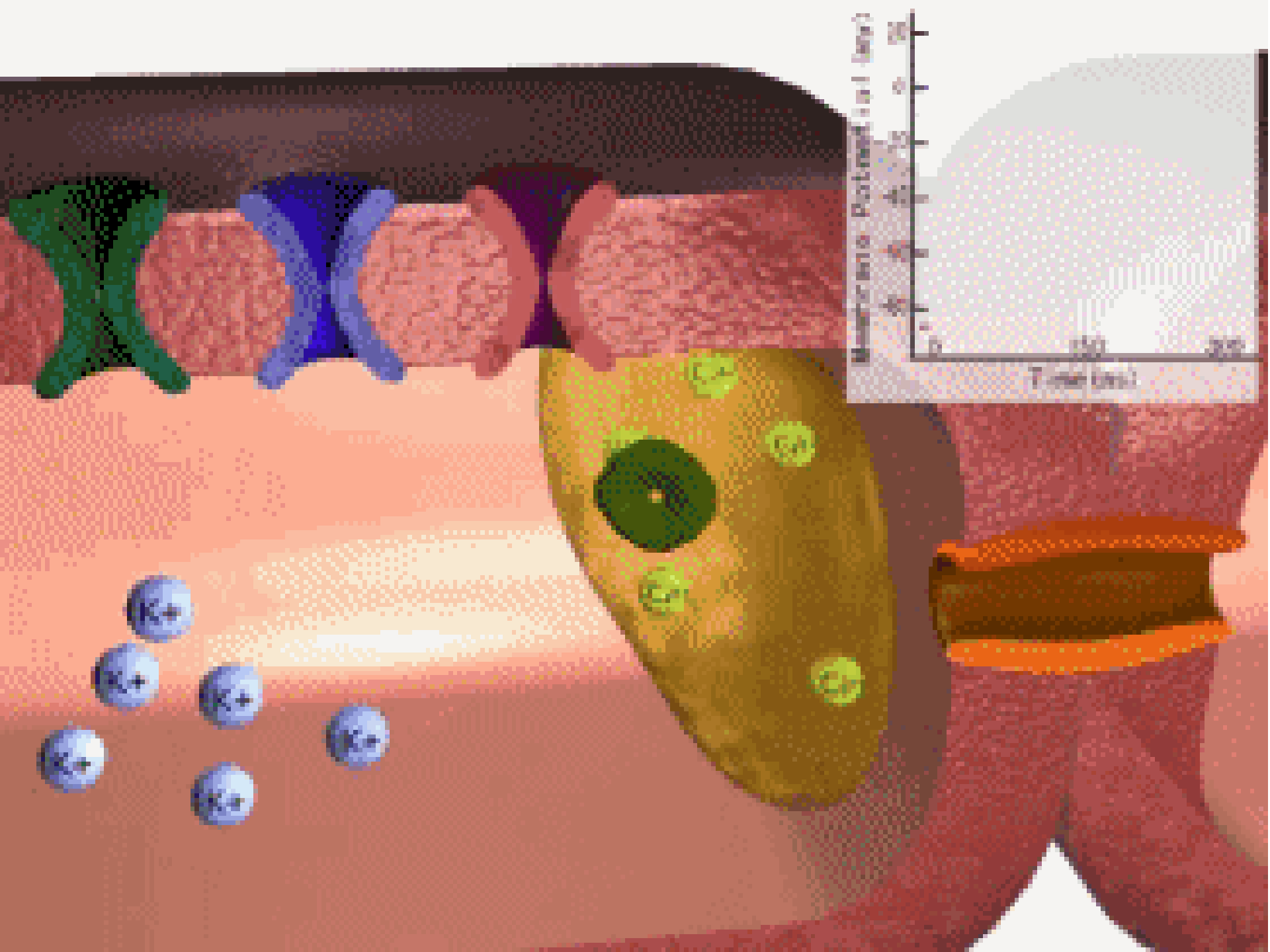


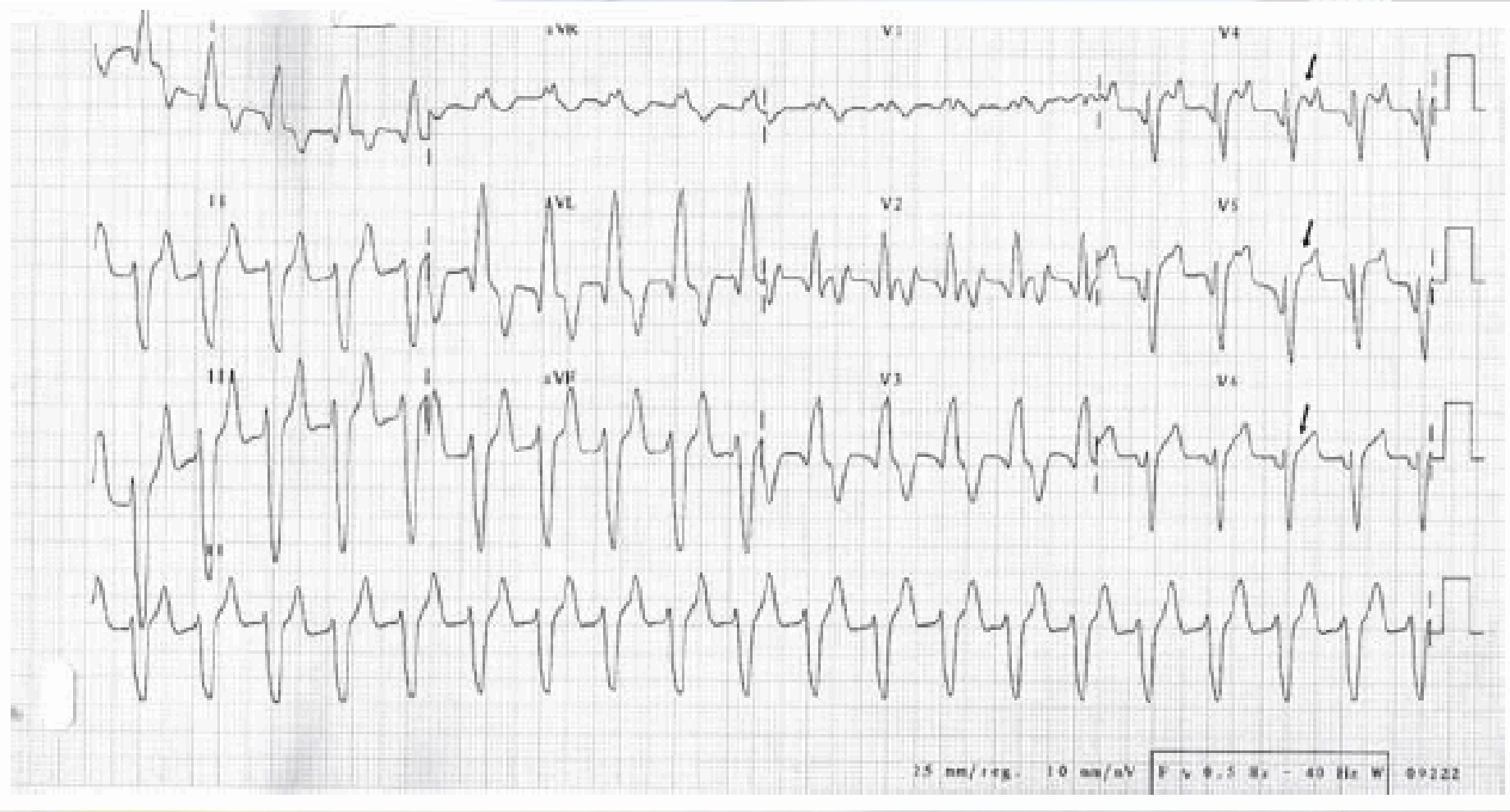


U

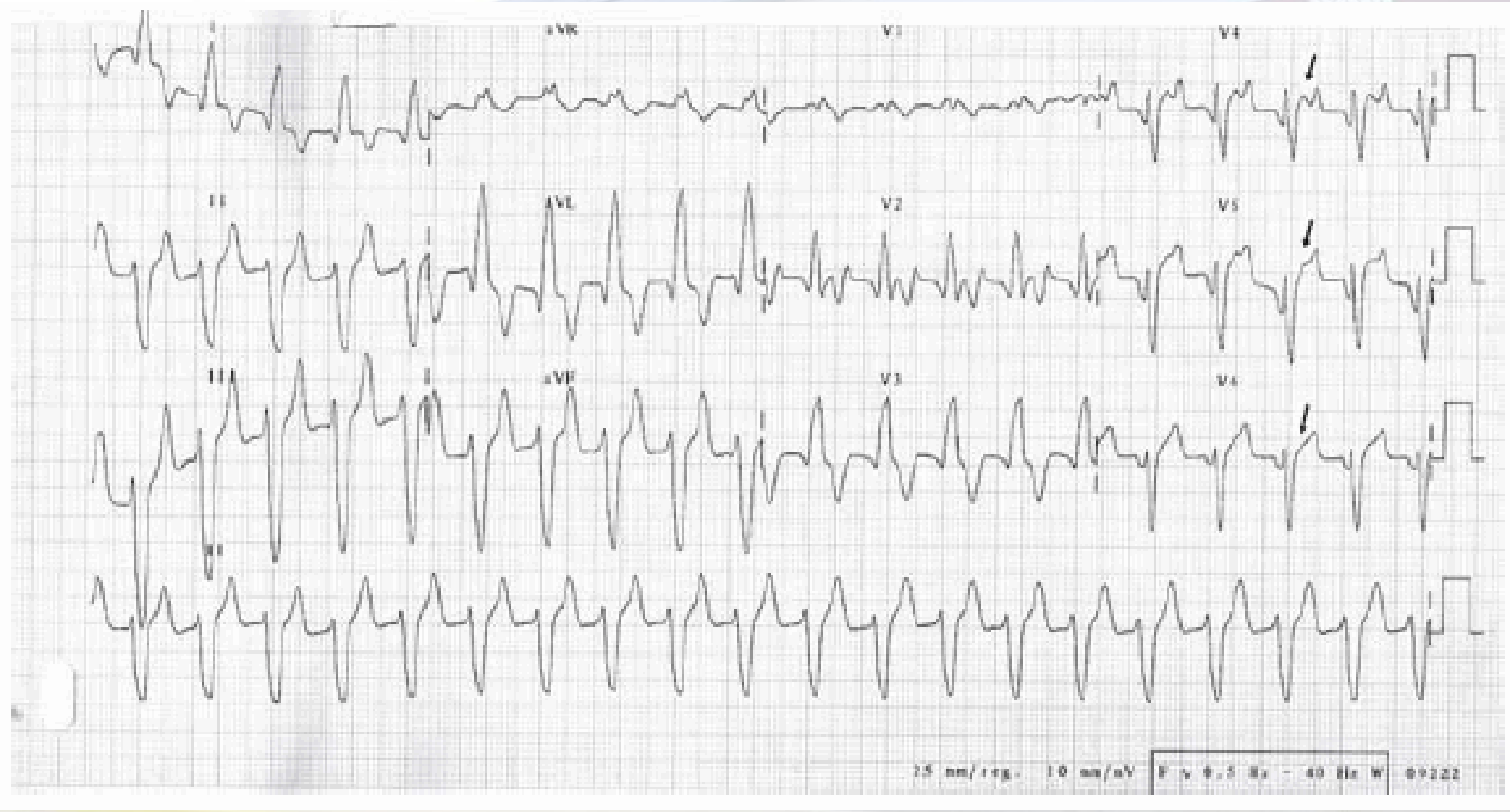
Bradicardia



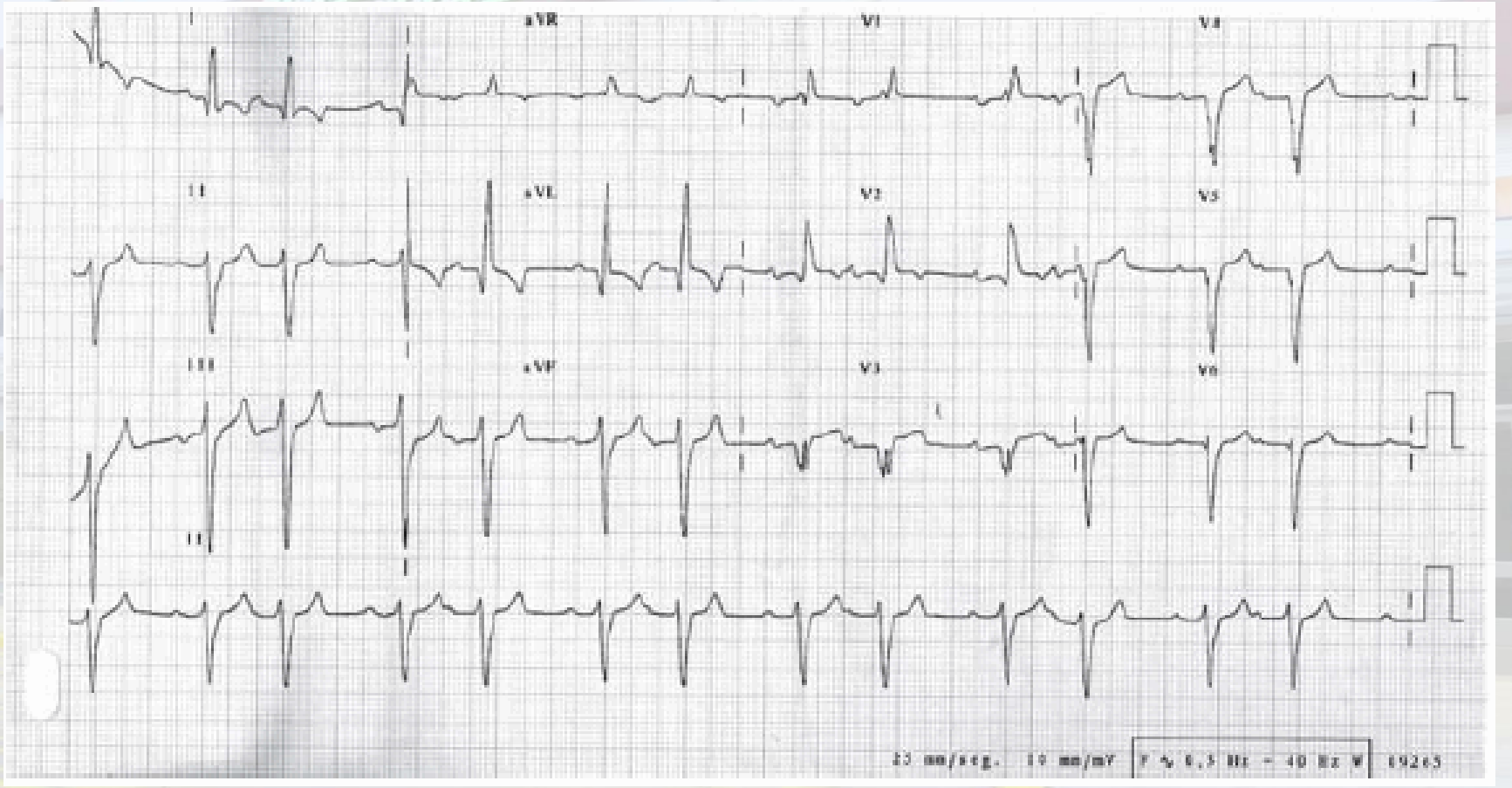

K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)

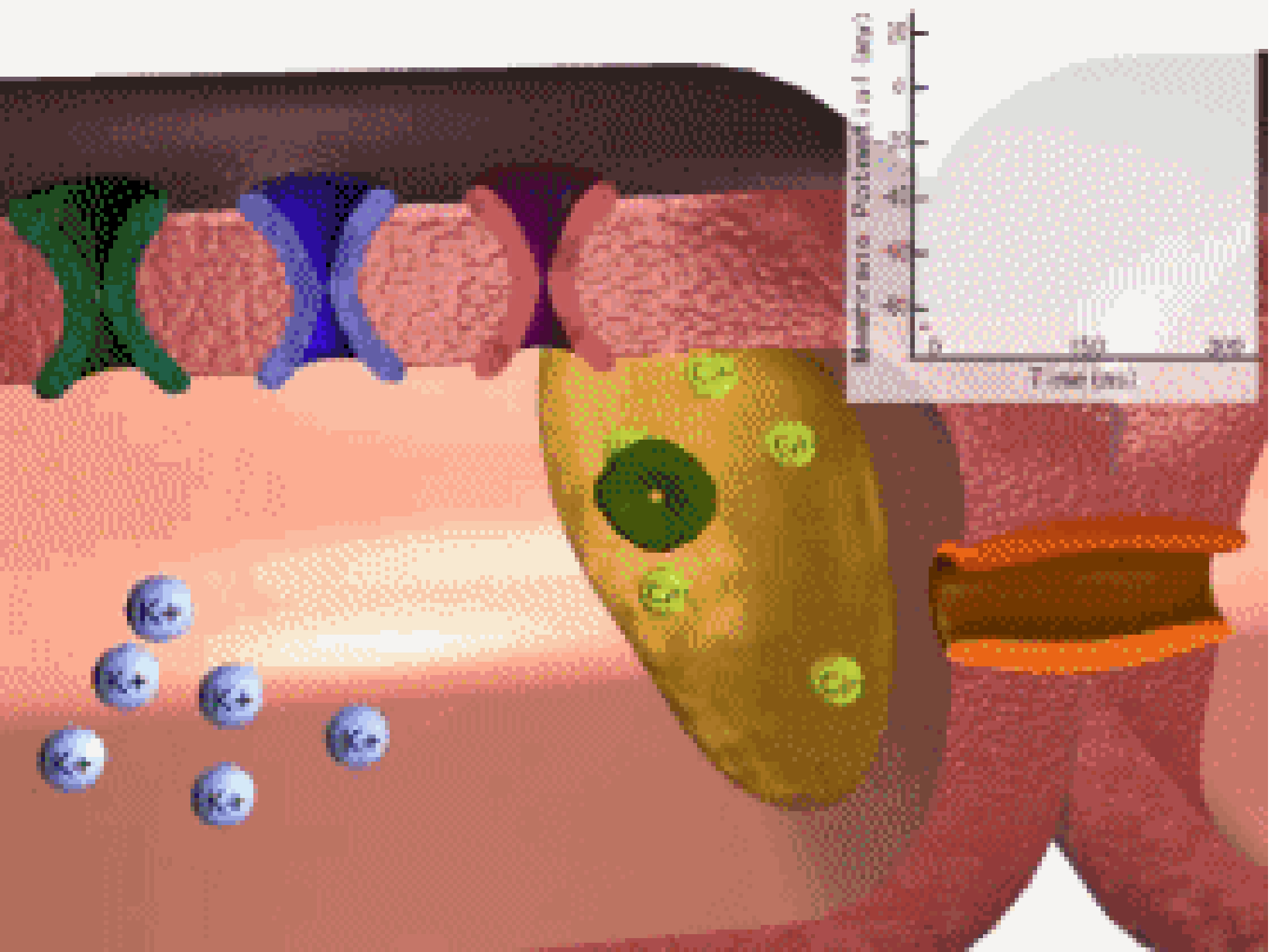

I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
25 mm/sec. 10 mm/mV F ∿ 0.5 Hz - 40 Hz W 09222

¿Que es esto?

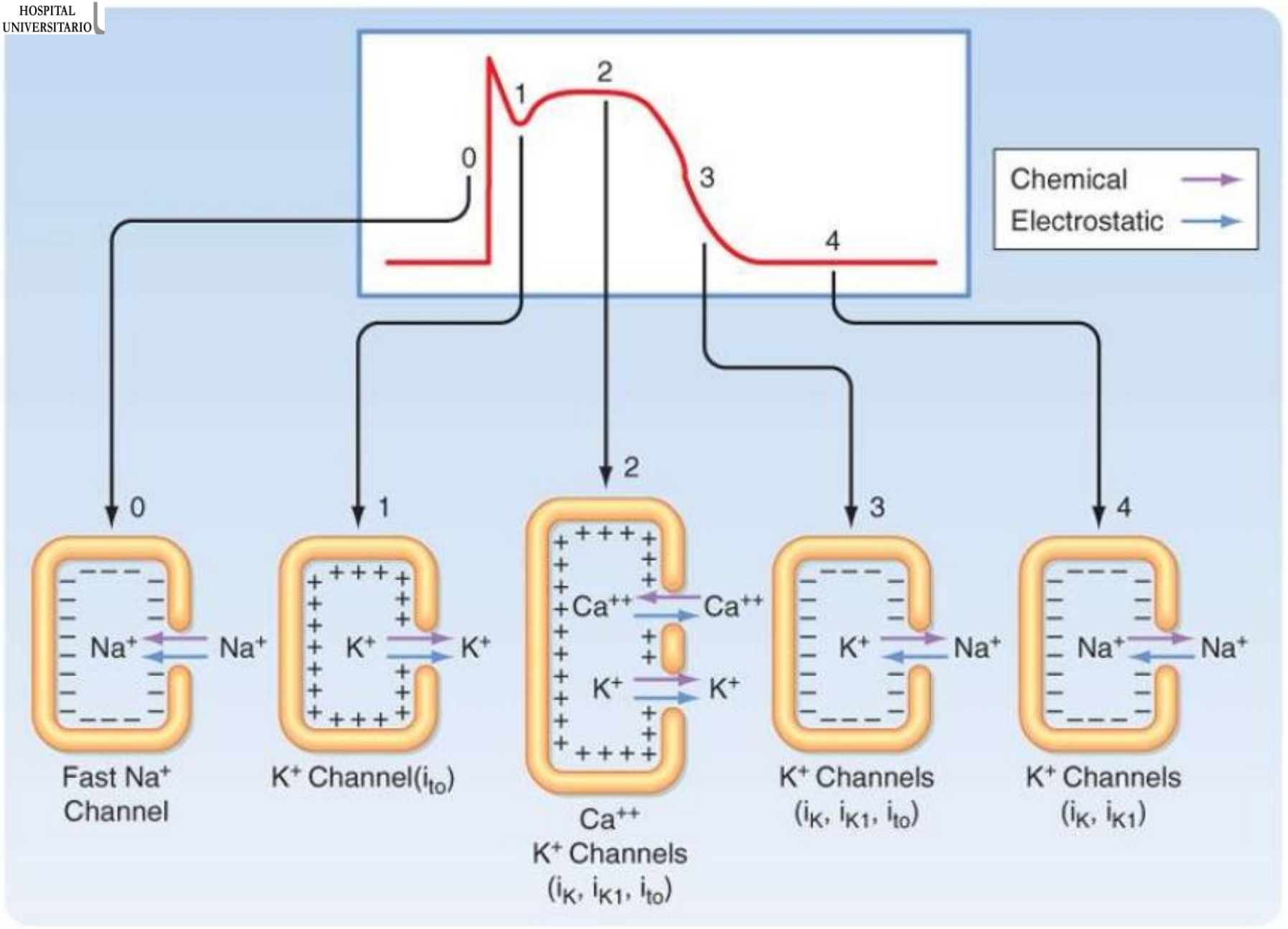

I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
25 mm/sec. 10 mm/mV F ∿ 0.5 Hz - 40 Hz W 09222

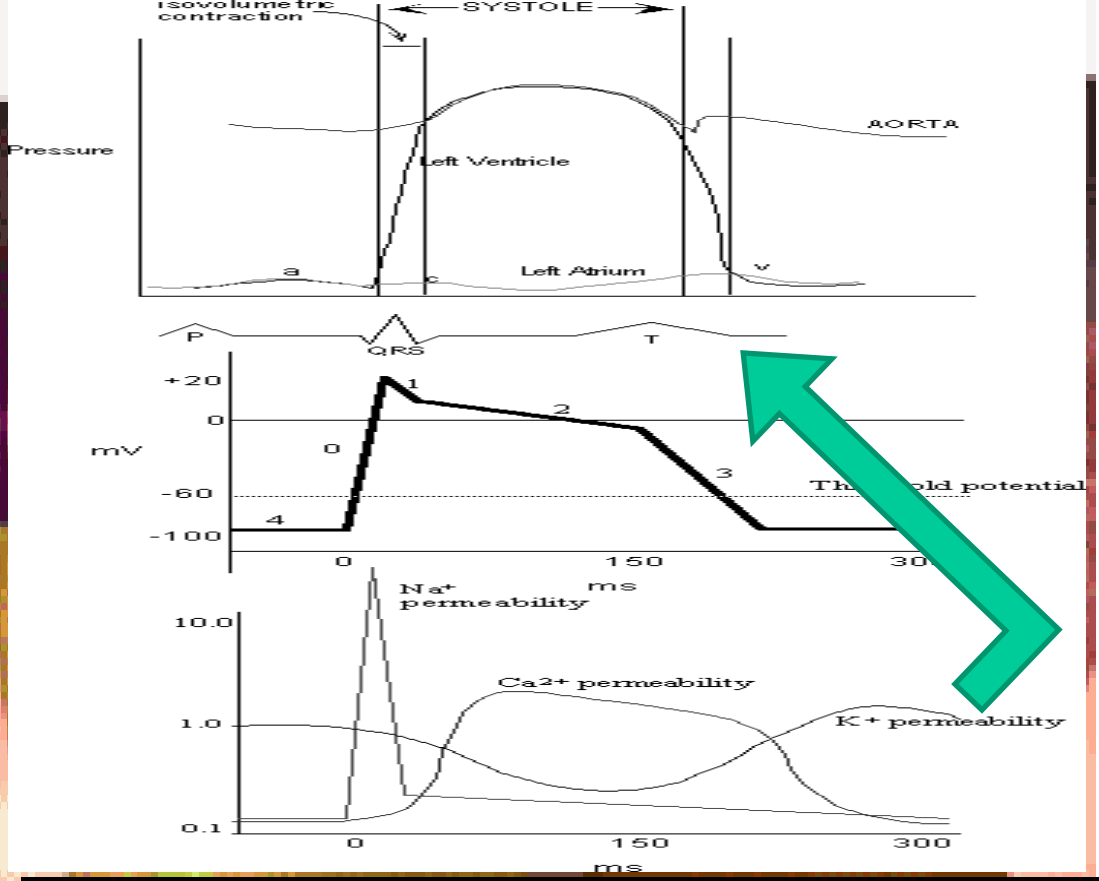
Corregida la Hiperkalemia




K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)


QUE PASA EN LA
HIPERKALEMIA


0
1
2
3
4
Chemical
Electrostatic
0
1
2
3
4
Na+
Na+
K+
K+
Ca++
Ca++
K+
K+
K+
Na+
Na+
Na+
Fast Na+ Channel
K+ Channel(ito)
Ca++ K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1)



AL REDUCIRSE EL GRADIENTE DE EL K SE
SE DIFICULTA SU SALIDA

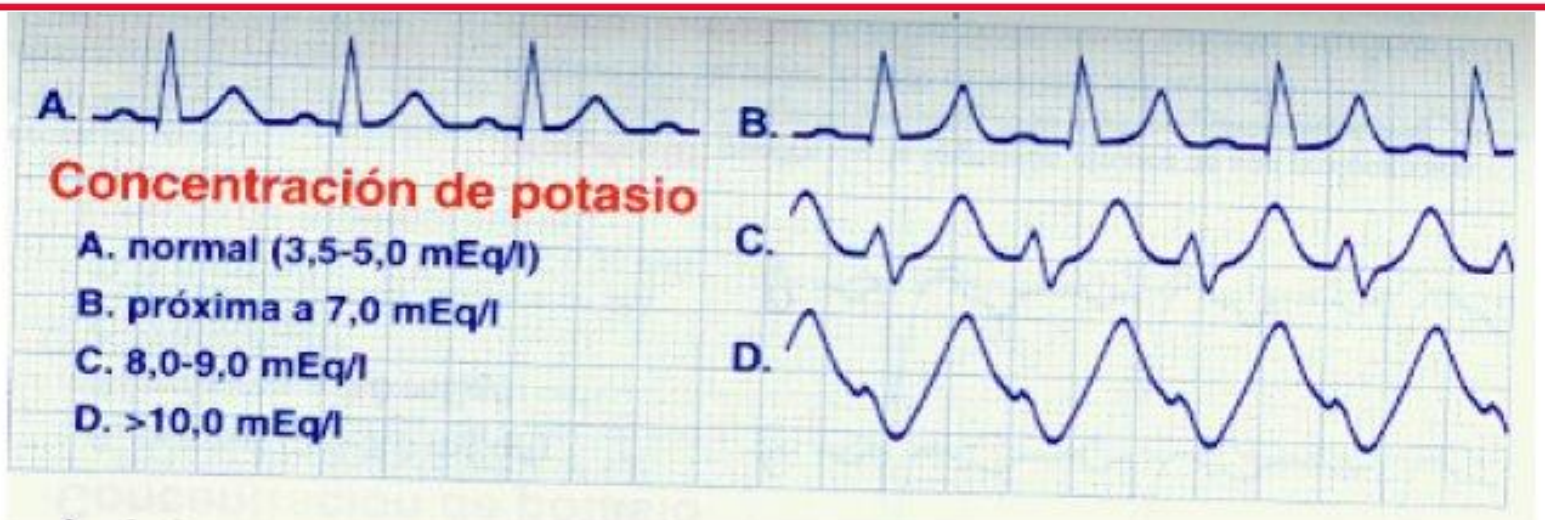
SE PROLONGAN Y POTENCIAS
PR LARGO
T PICUDAS

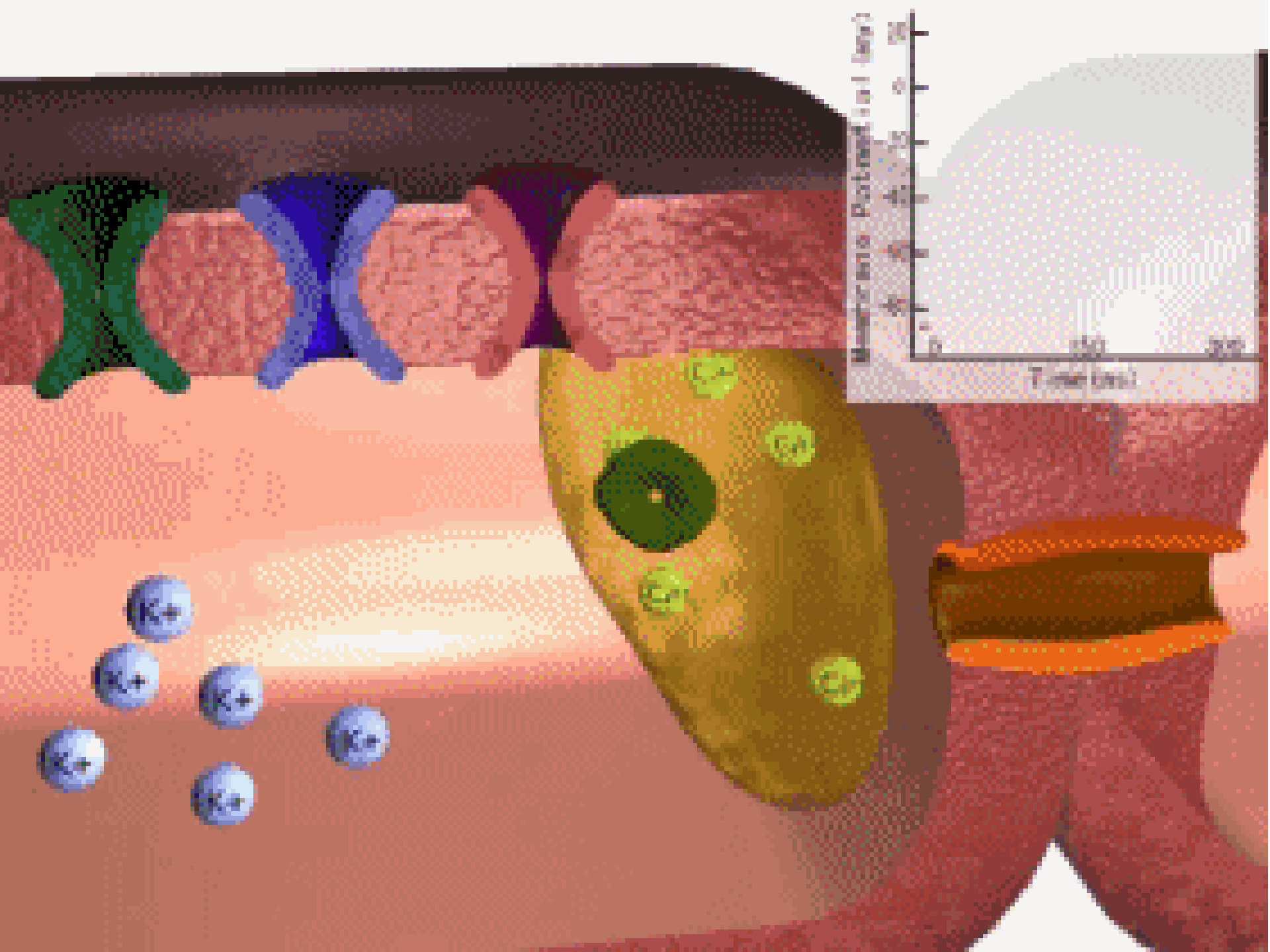
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

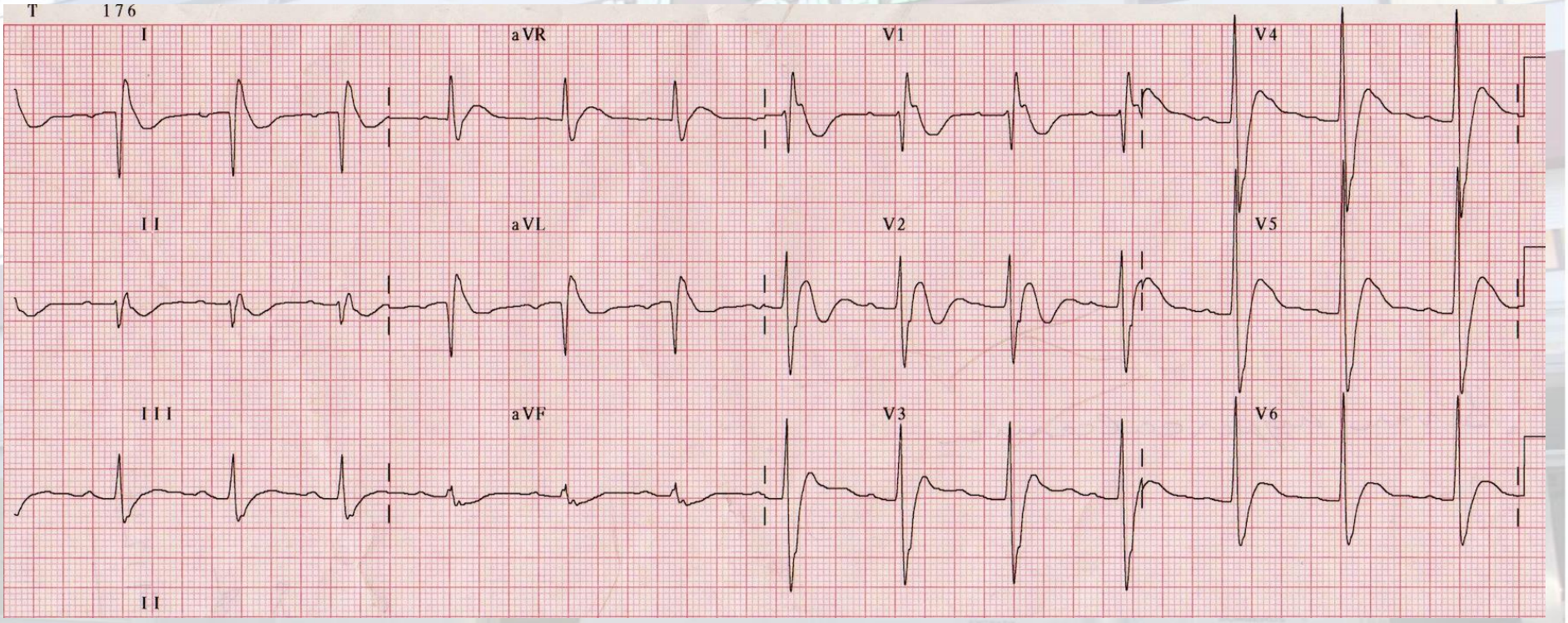
Obstaculizacíon a la salida del K por alta concentración extracelular

Se tiende a la hiperpolarizacíon porque al k le cuesta salir

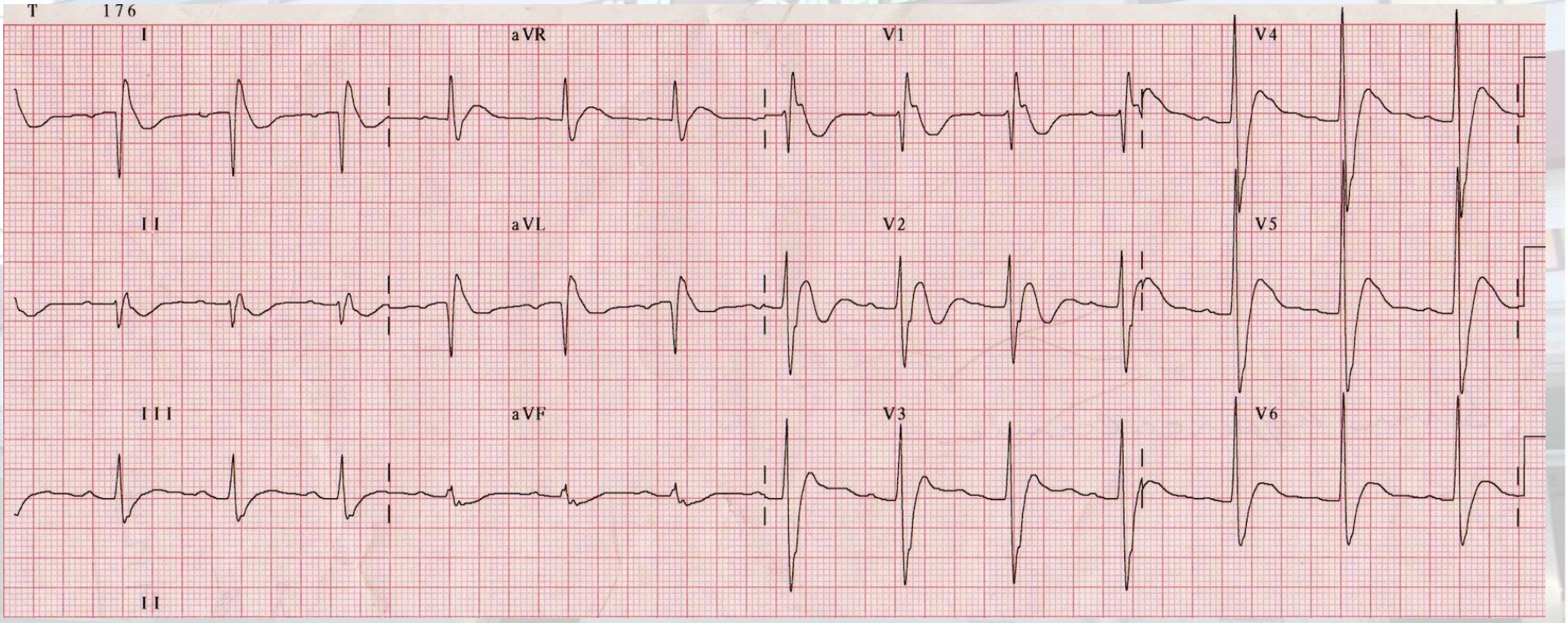
- ± 6.5 mEq/l → ondas **T picudas**
- > 7 mEq/l → ↑ PR, se **pierde la onda P** y ↑ **QRS.**
- > 8 mEq/l → arritmias ventriculares (taquicardia o fibrilación ventricular) → paro cardíaco.



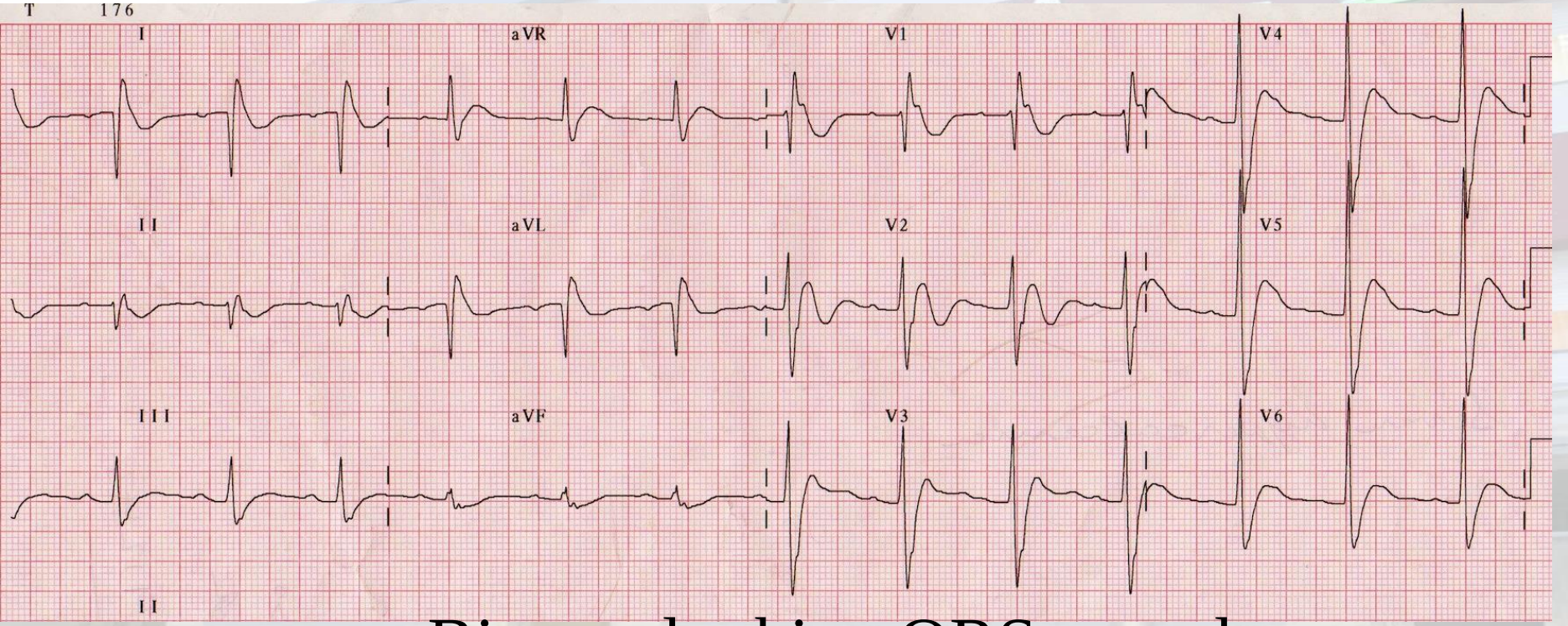

K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)


T 176
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

¿Que es esto?

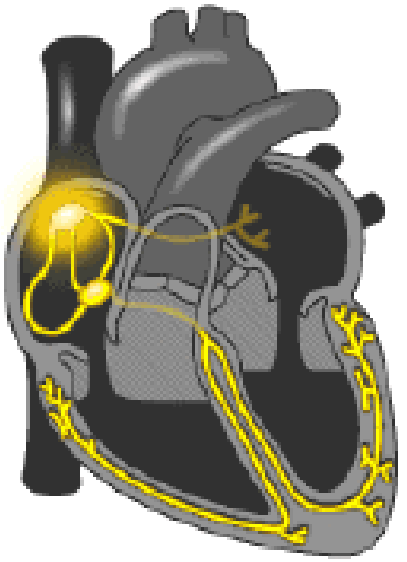

T 176
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

Hipercalcemia

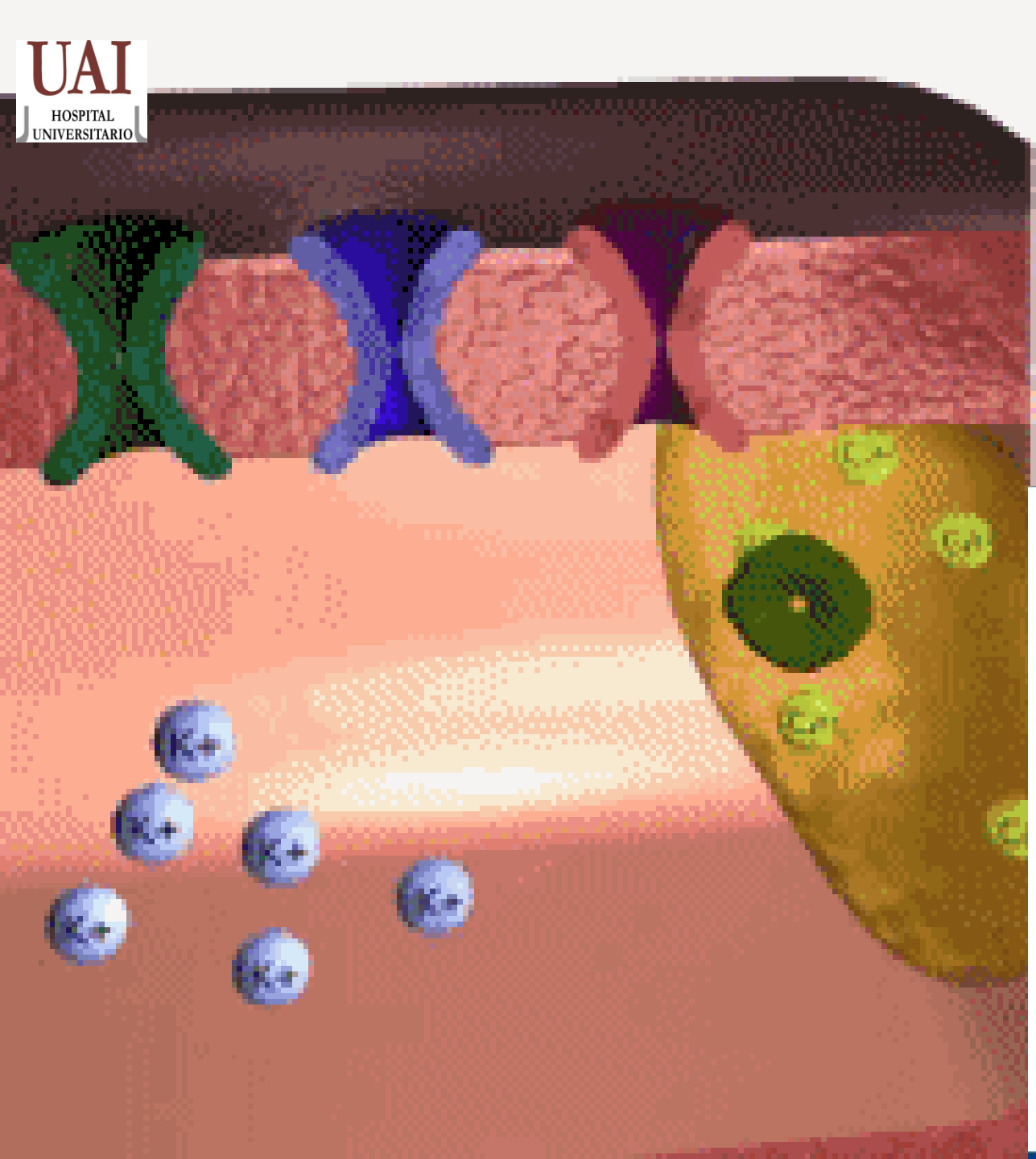


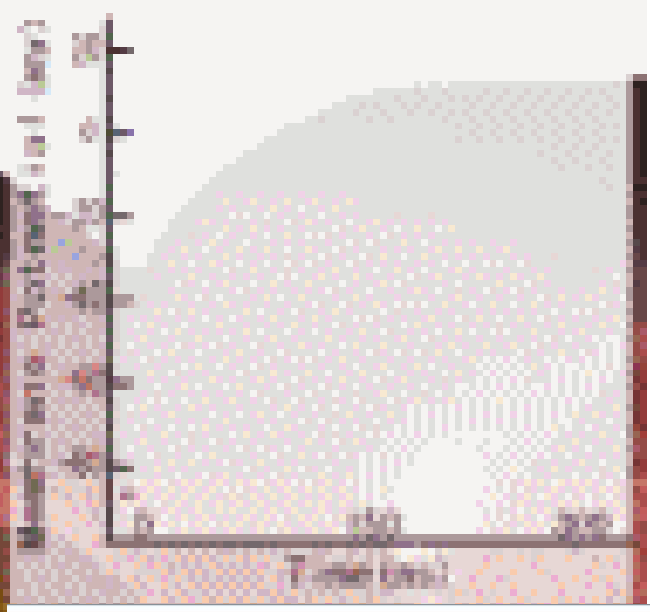
- Bizarre-looking QRS complexes
- Very short QT interval
- J waves = notching of the terminal QRS, best seen in lead V1

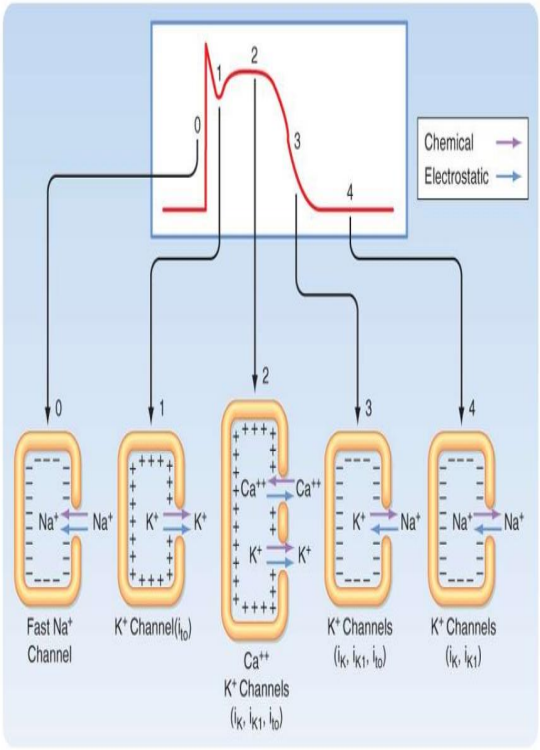
Los canales de Calcio



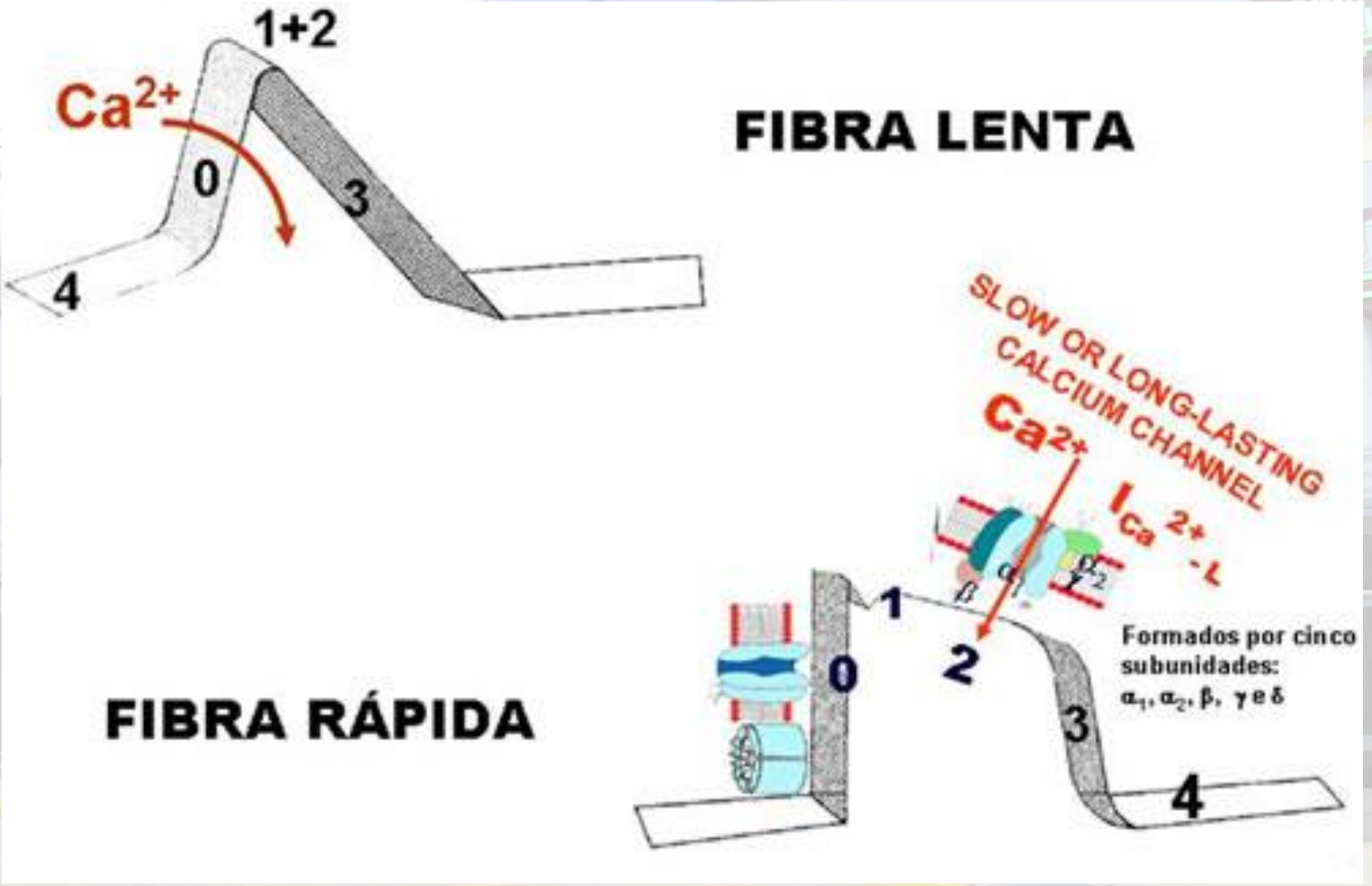
UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO





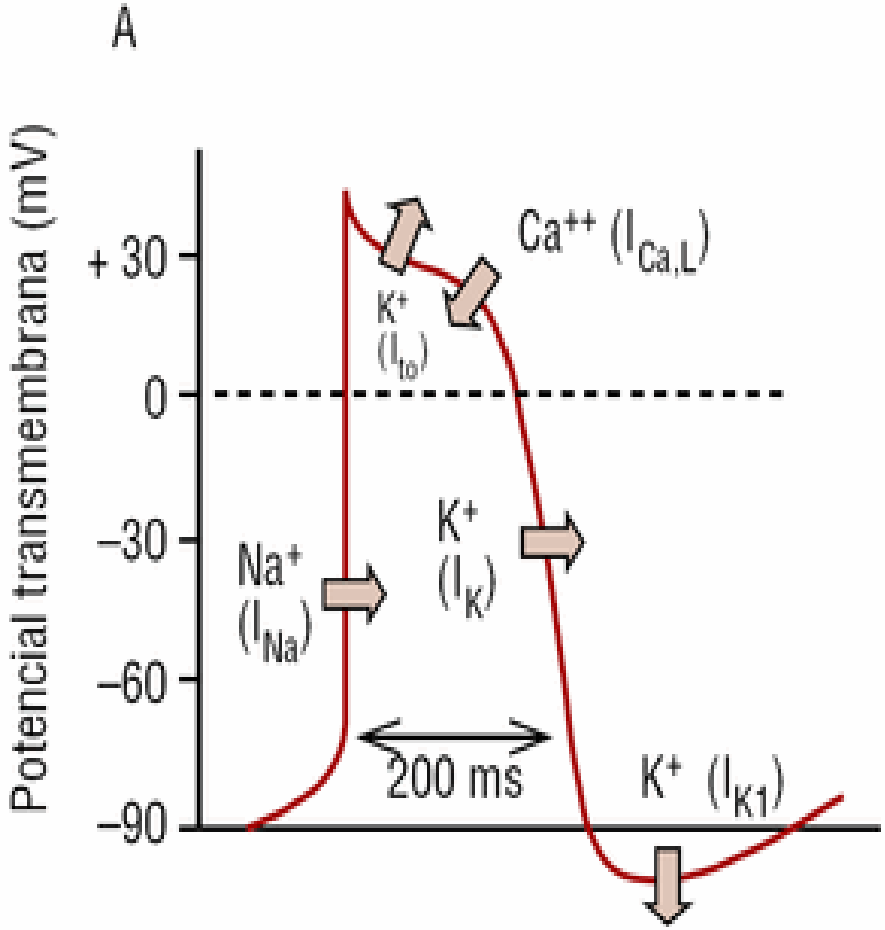


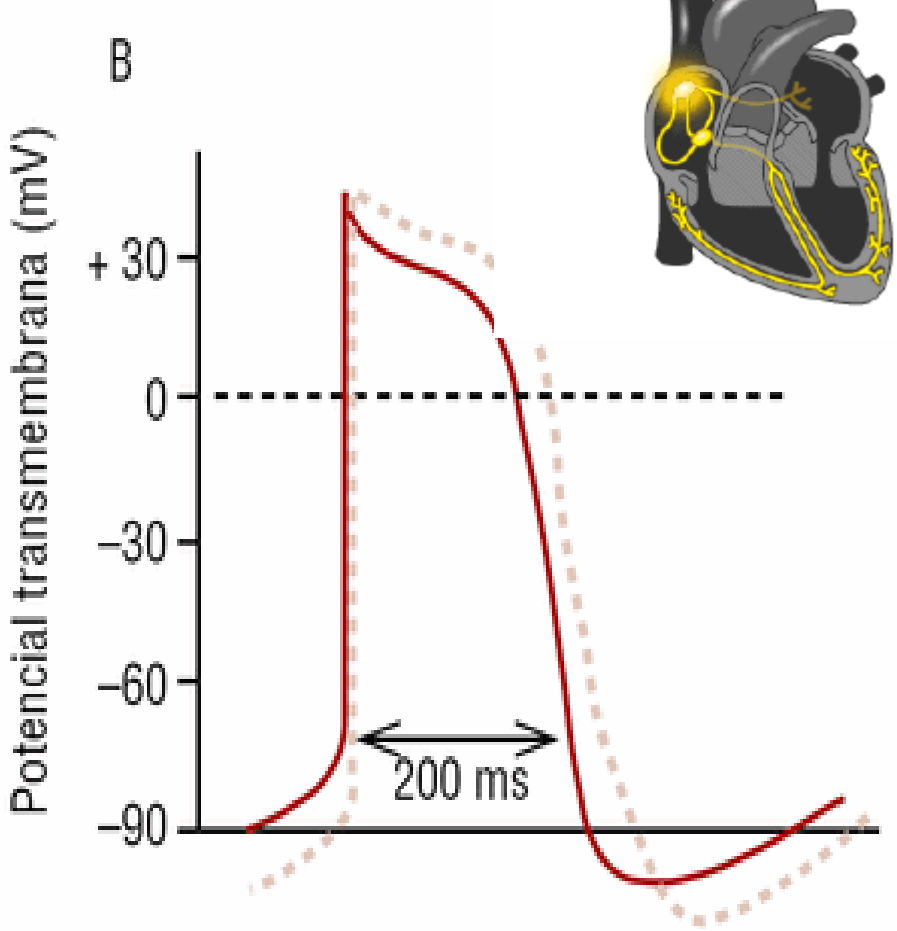
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

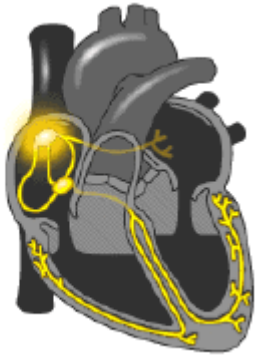


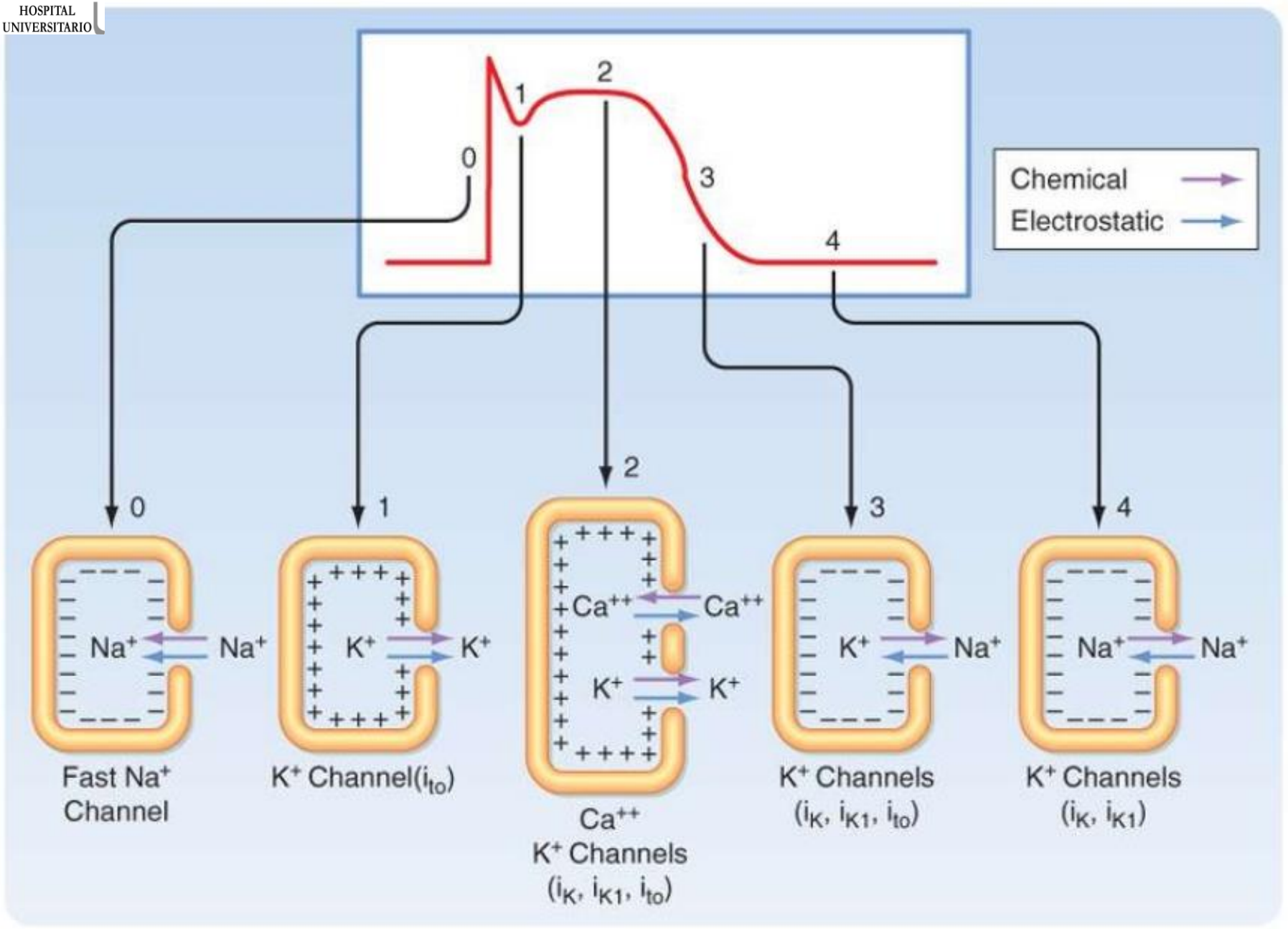
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

FIBRAS AUTOMATICAS

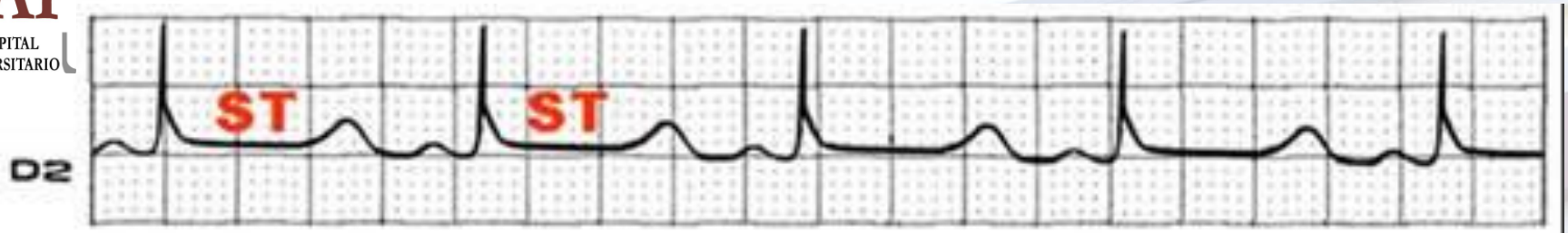


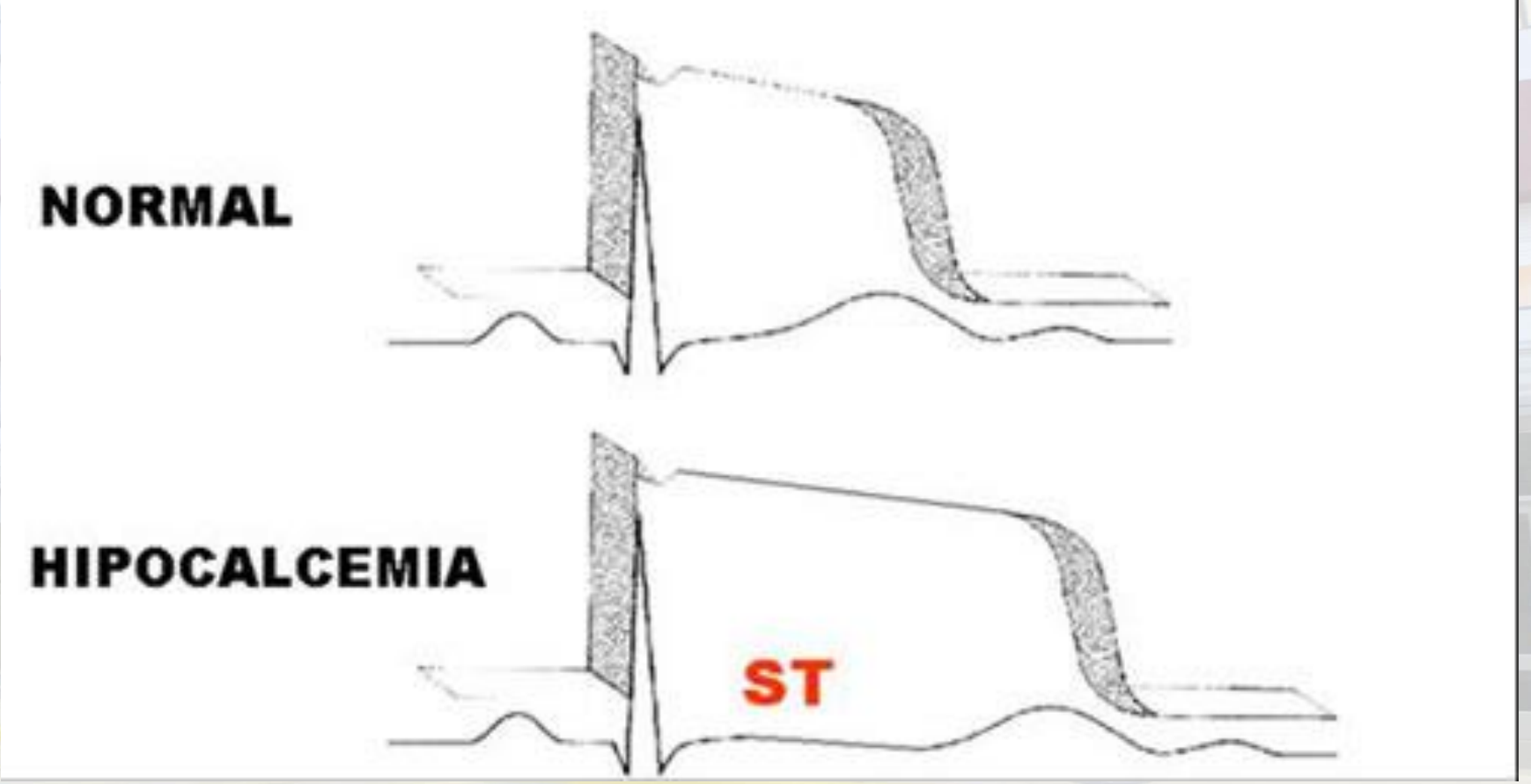




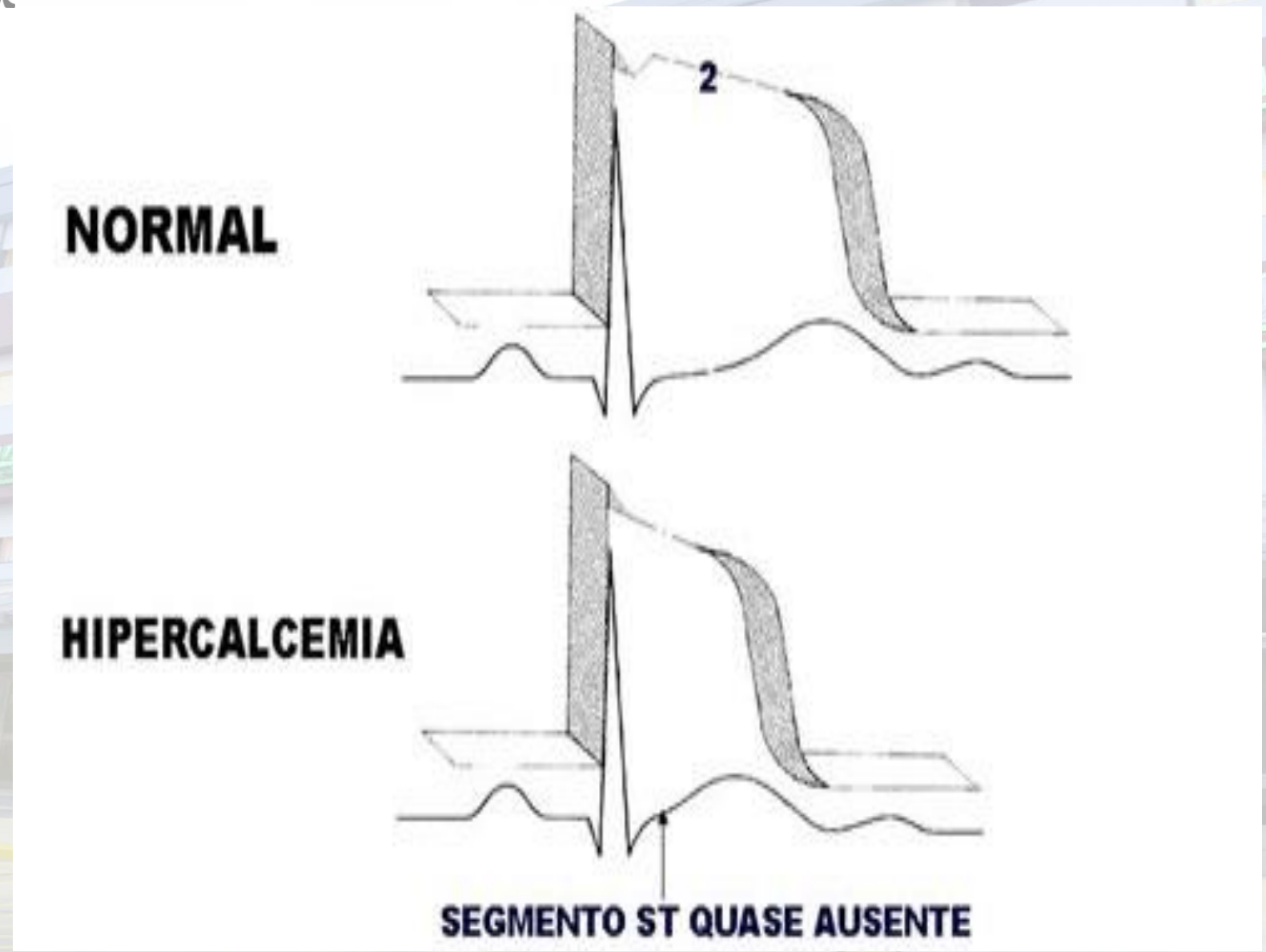

0
1
2
3
4
Chemical
Electrostatic
0
1
2
3
4
Na+
Na+
K+
K+
Ca++
Ca++
K+
K+
K+
Na+
Na+
Na+
Fast Na+ Channel
K+ Channel(ito)
Ca++ K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1, ito)
K+ Channels (iK, iK1)

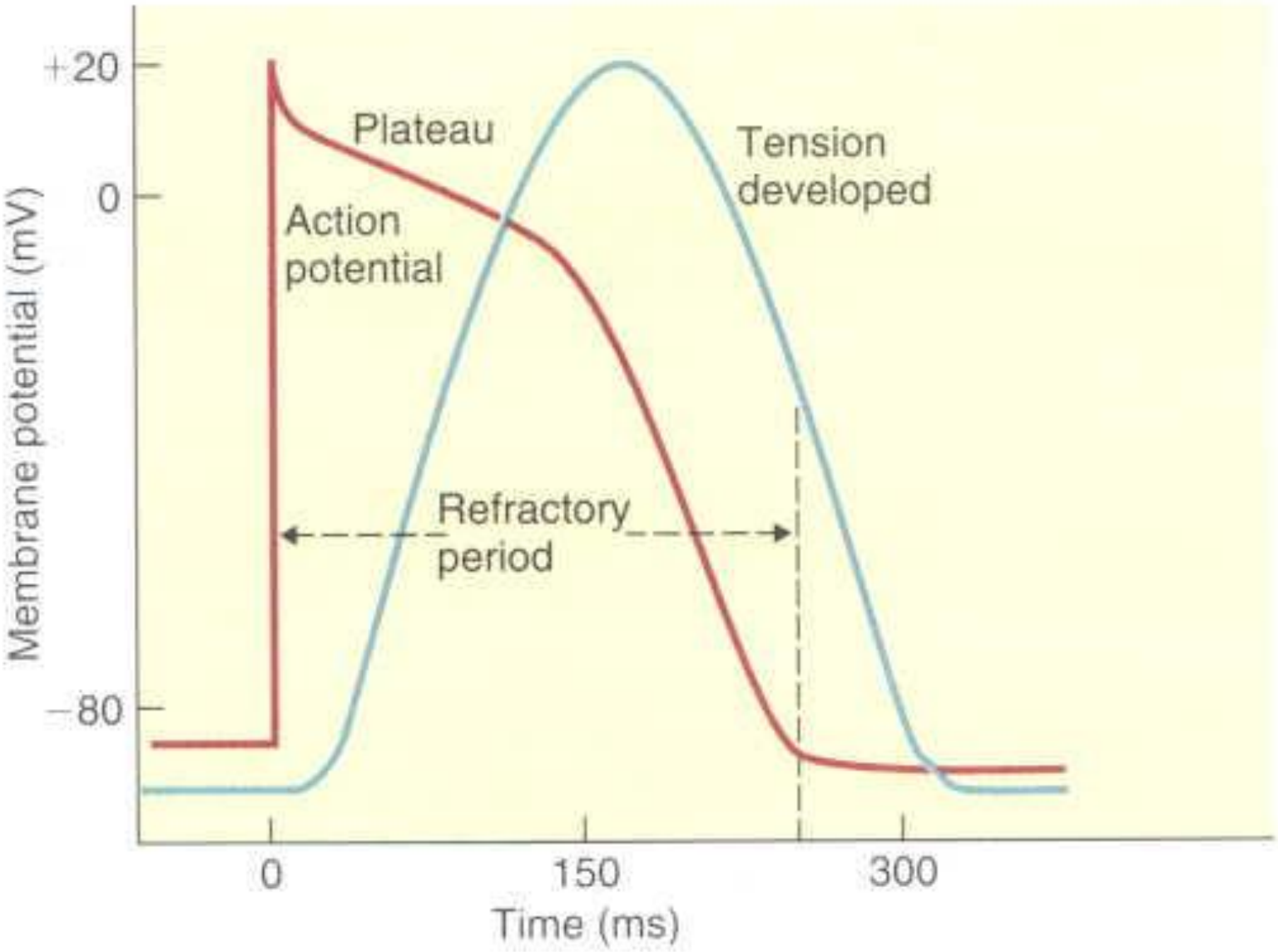
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

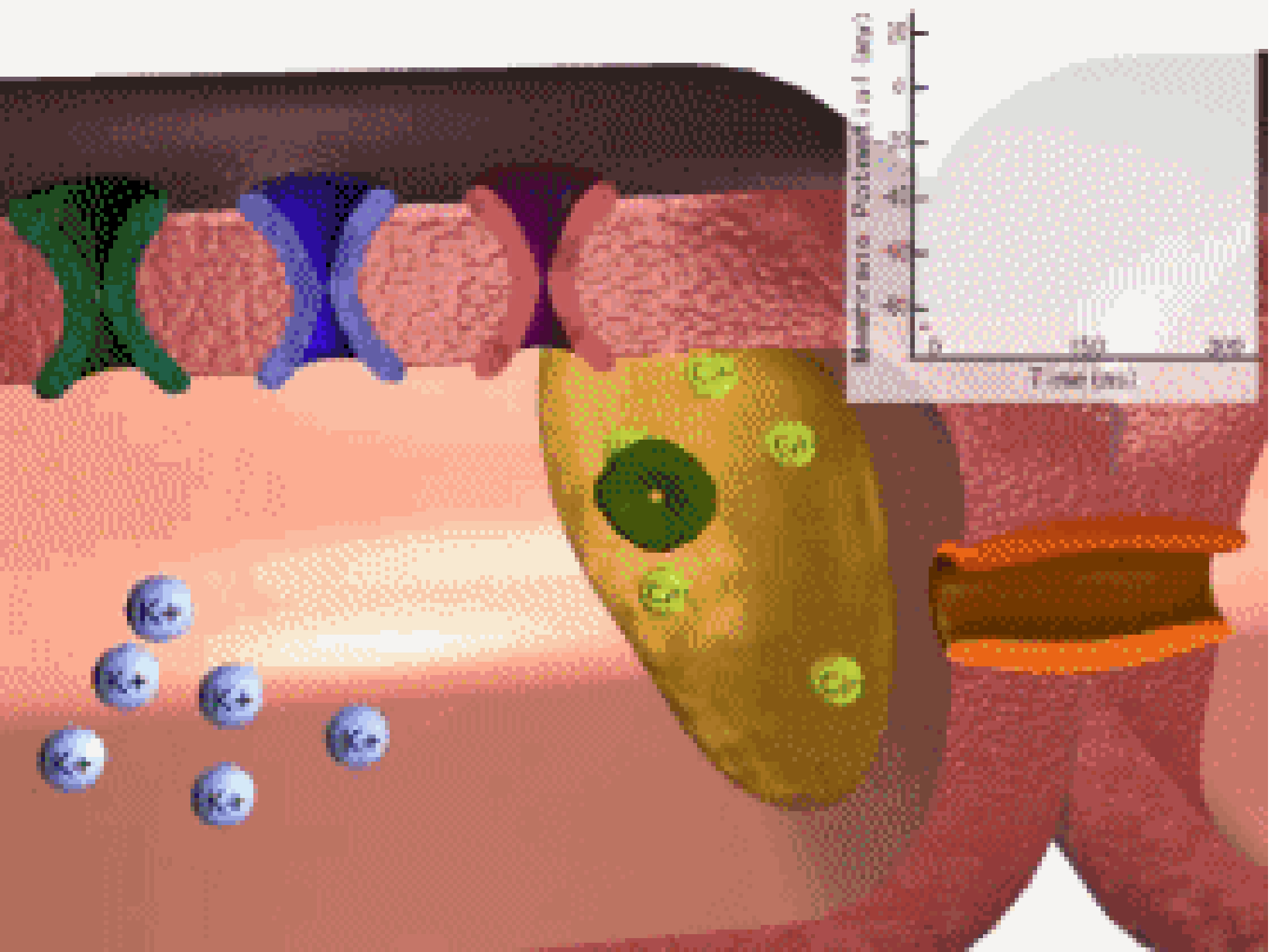




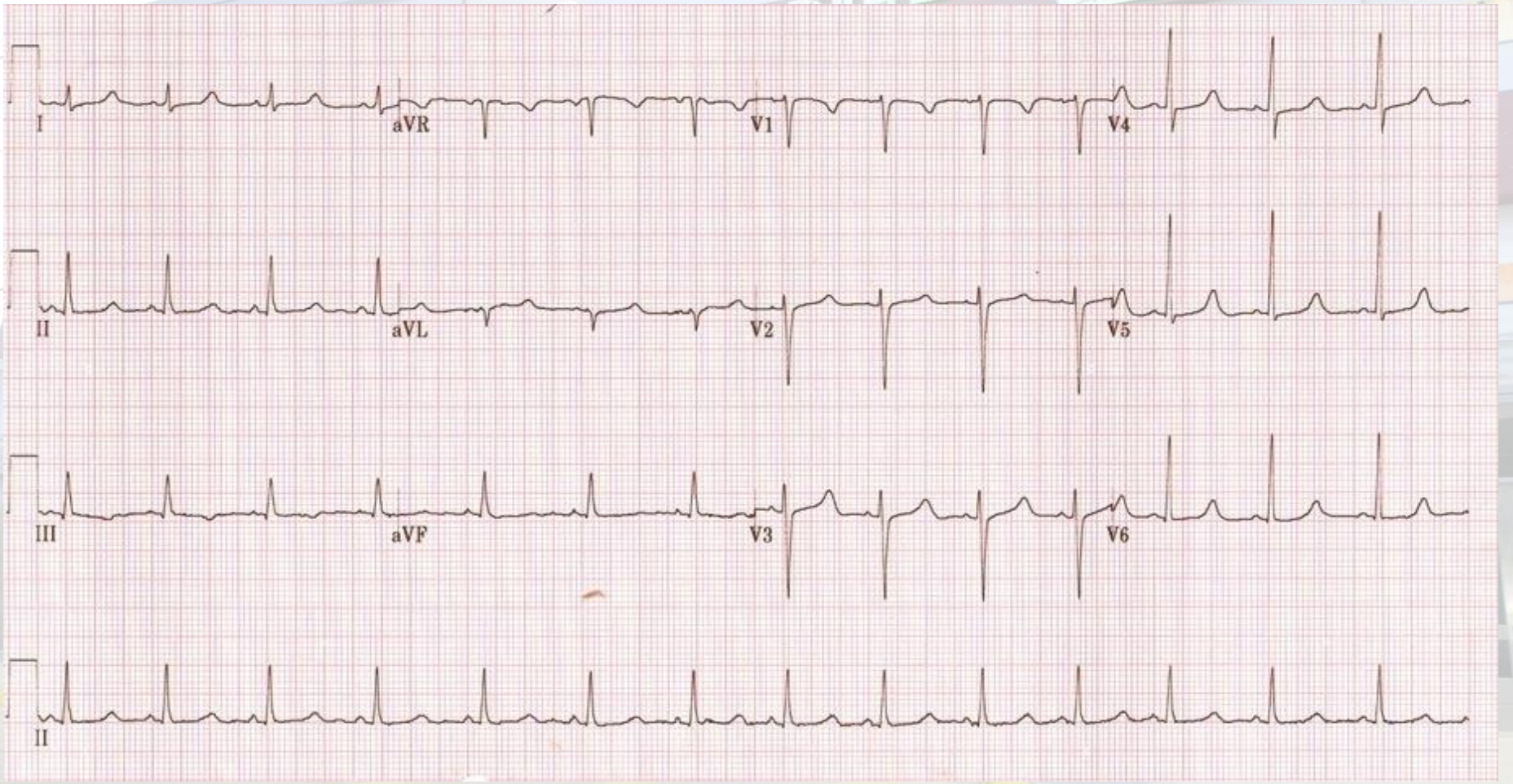
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



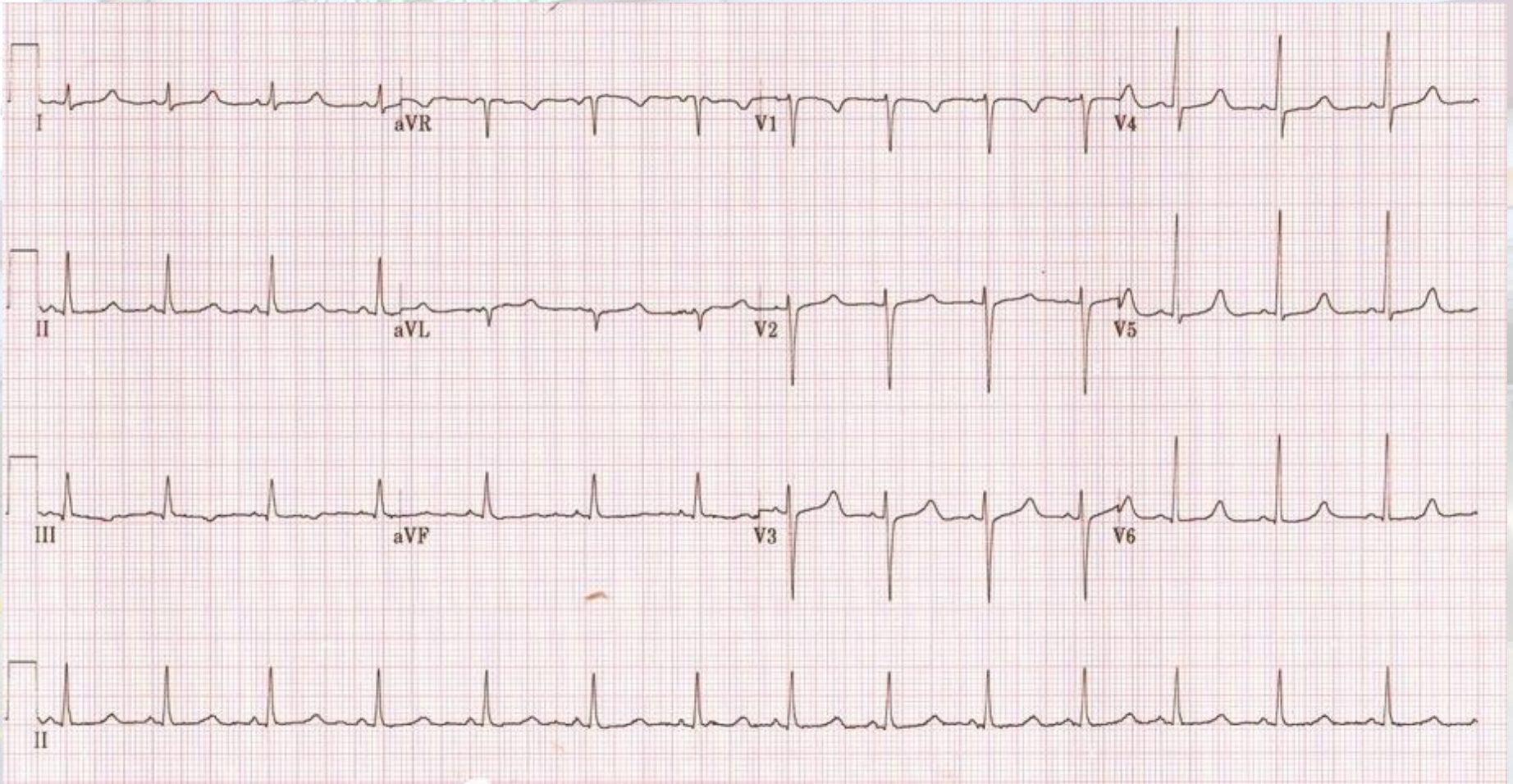

+20
0
−80
Membrane potential (mV)
Plateau
Action
potential
Tension
developed
Refractory
period
0
150
300
Time (ms)


K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)

Y esto…?



QTc 500ms in a patient with hypoparathyroidism (post thyroidectomy) and serum corrected calcium of 1.40 mmol/L



UAI HOSPITAL UNIVERSITARIO

Electrocardiograma en la hipercalcemia e hipocalcemia

A. Normal

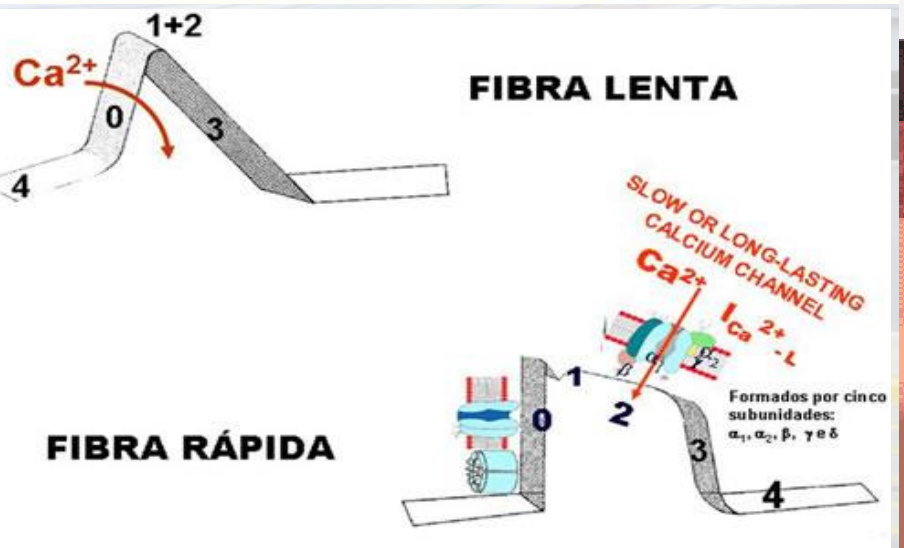
Intervalo QT normal: 0,36 seg (dentro del rango QT_C de 0,32-0,39 seg para una frecuencia cardíaca de 80)

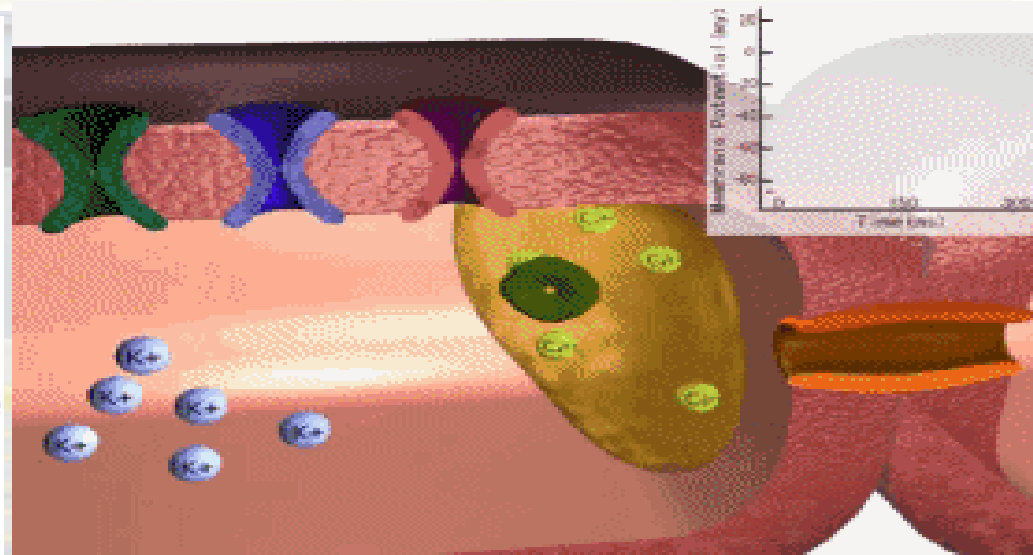
B. Hipercalcemia

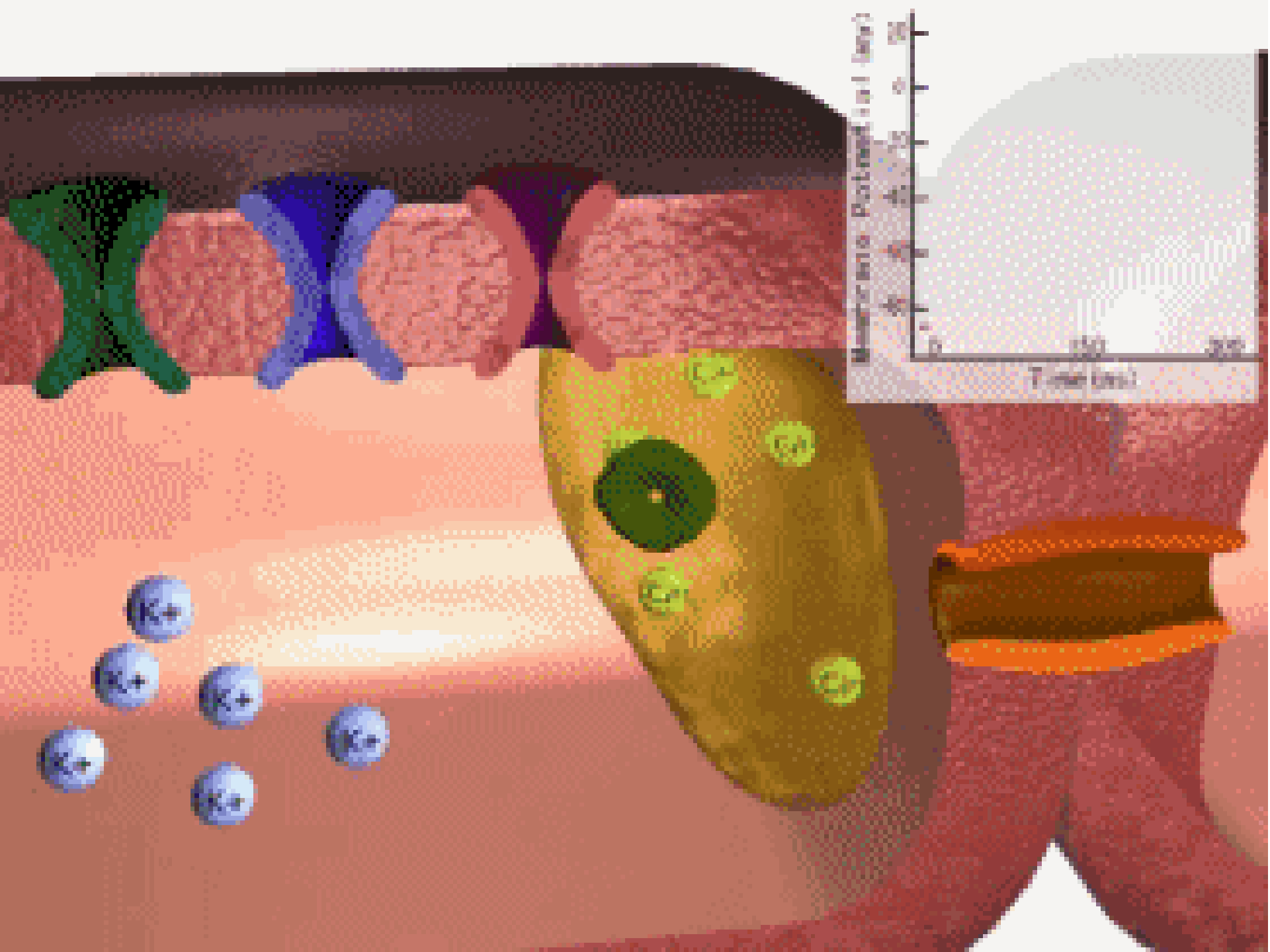
Intervalo QT anómalo: 0,30 seg (inferior al rango QT_C de 0,32-0,39 seg para una frecuencia cardíaca de 80)

C. Hipocalcemia

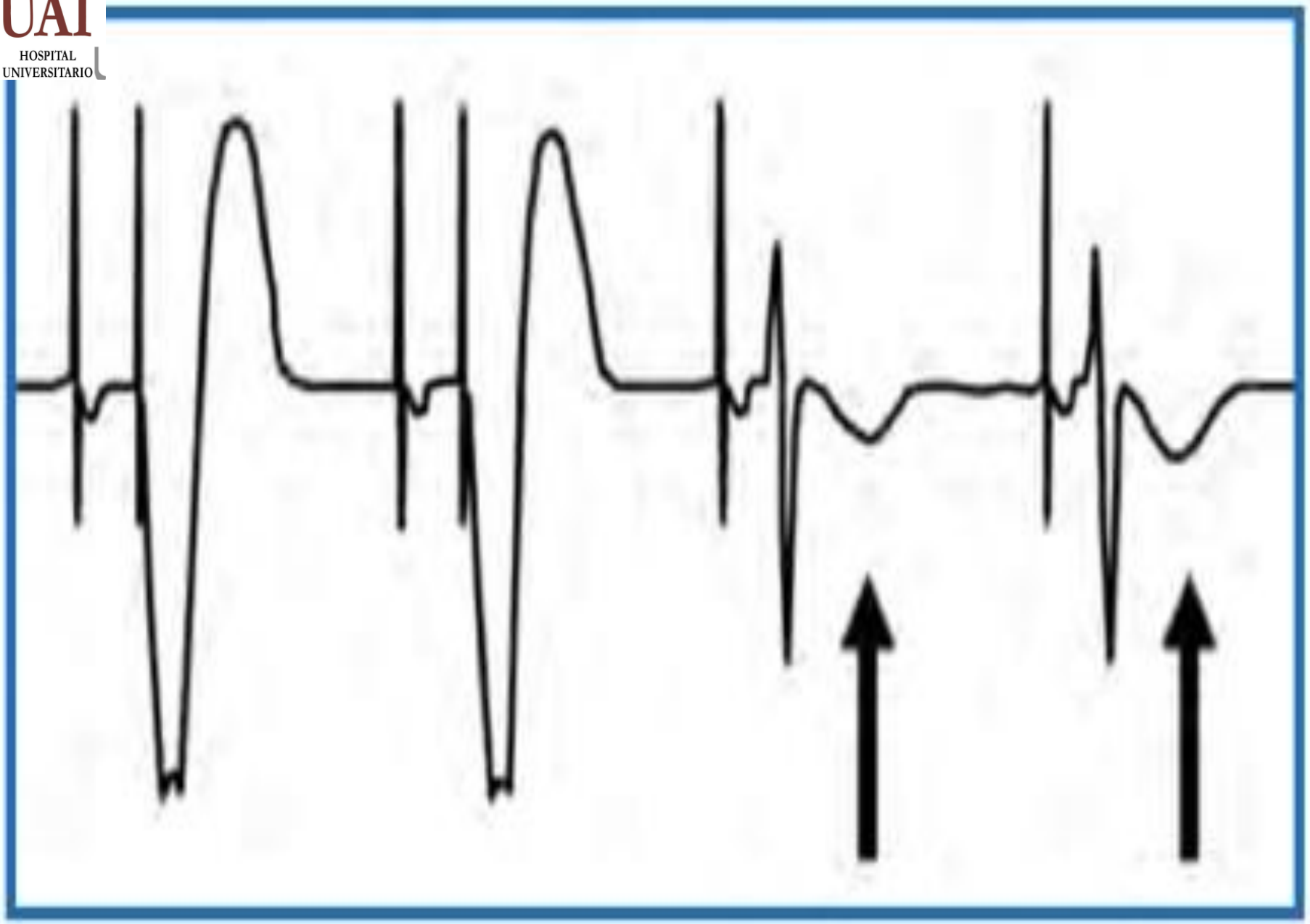
Intervalo QT anómalo: 0,44 seg (superior al rango QT_C de 0,32-0,39 seg para una frecuencia cardíaca de 80)





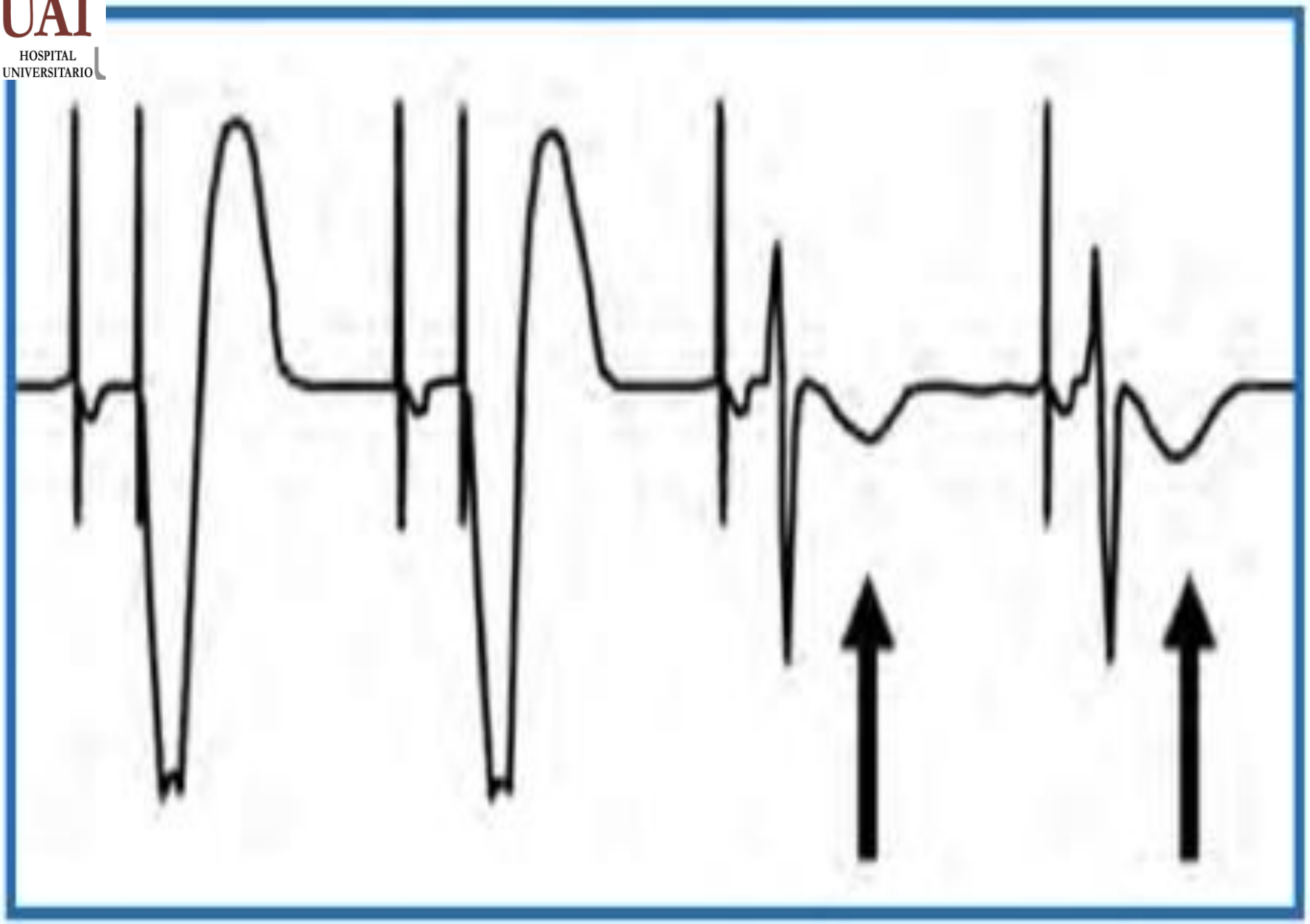

K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO



¿Que es?

UAI
HOSPITAL
UNIVERSITARIO



UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

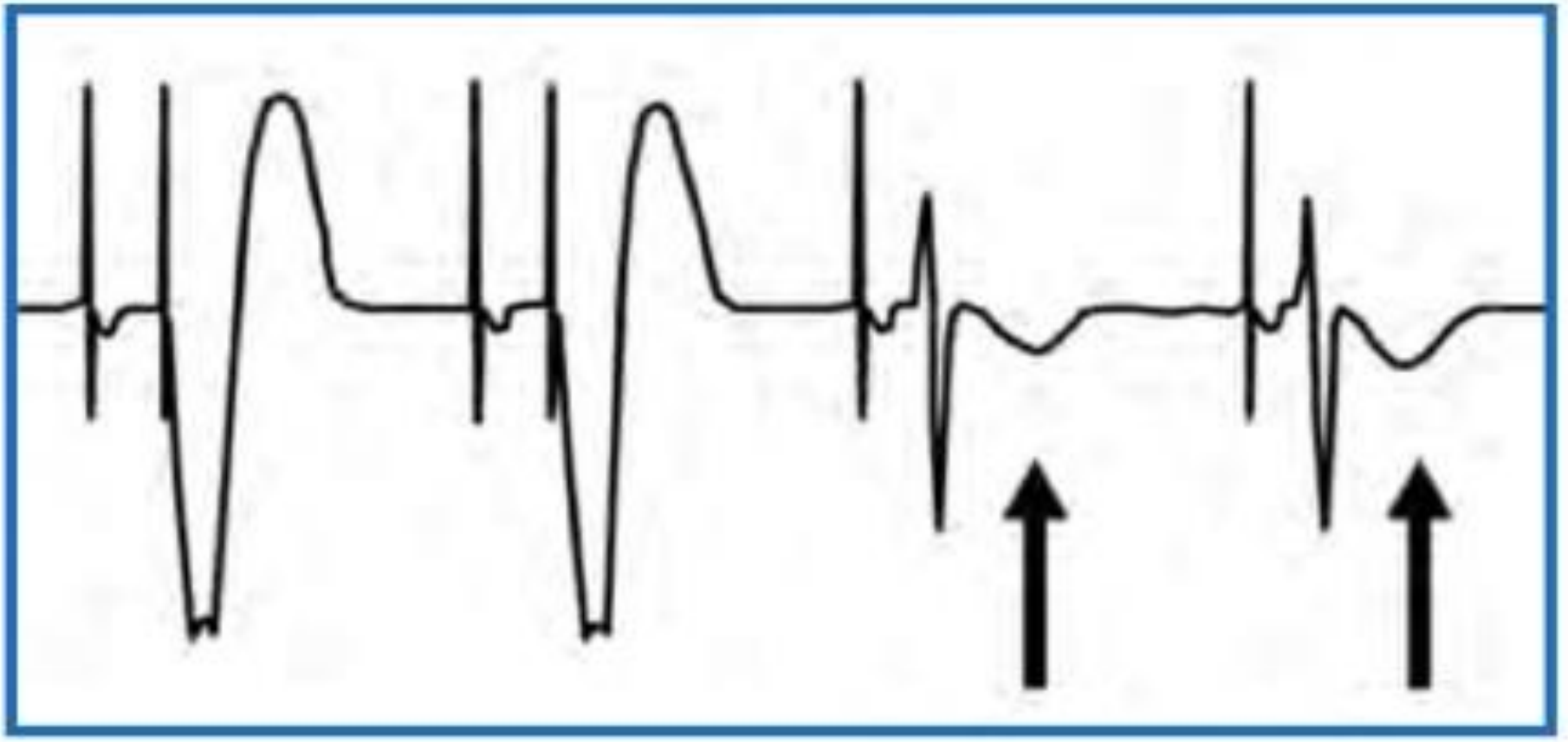


Fig. 2. Los 2 primeros latidos son estimulados, tanto en atrios como en ventrículos; los siguientes, solo en el atrio. Obsérvese que a pesar que la despolarizacion ventricular es intrínseca (es decir, ritmo propio sinusal), la morfología de la onda T es anormal (flechas) producto de la despolarización ectópica de los complejos precedentes.

RETRASO ADAPTATIVO DE LOS CANALES IONICOS

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

MEMORIA ELECTROTONICA

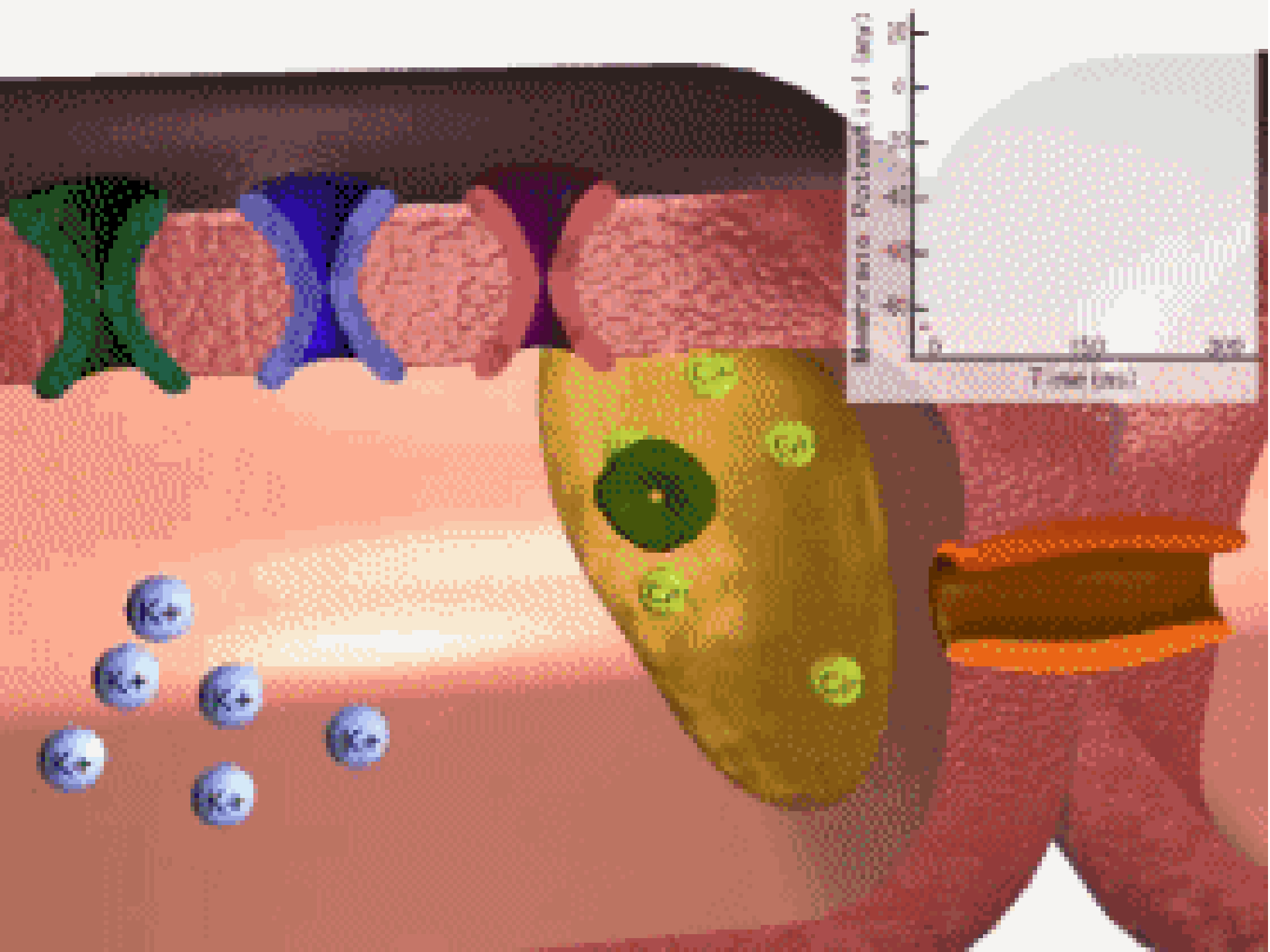
UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

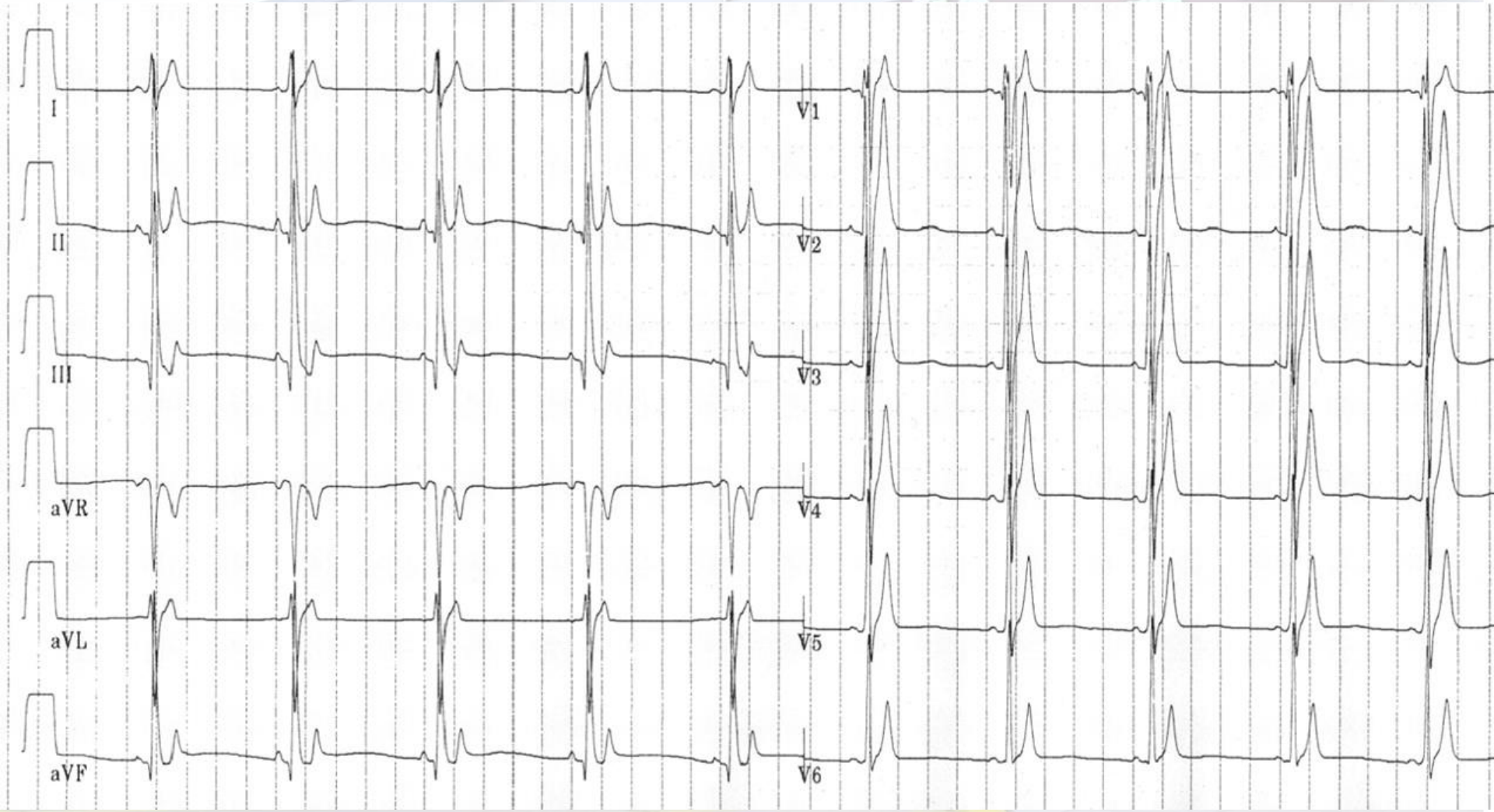
RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

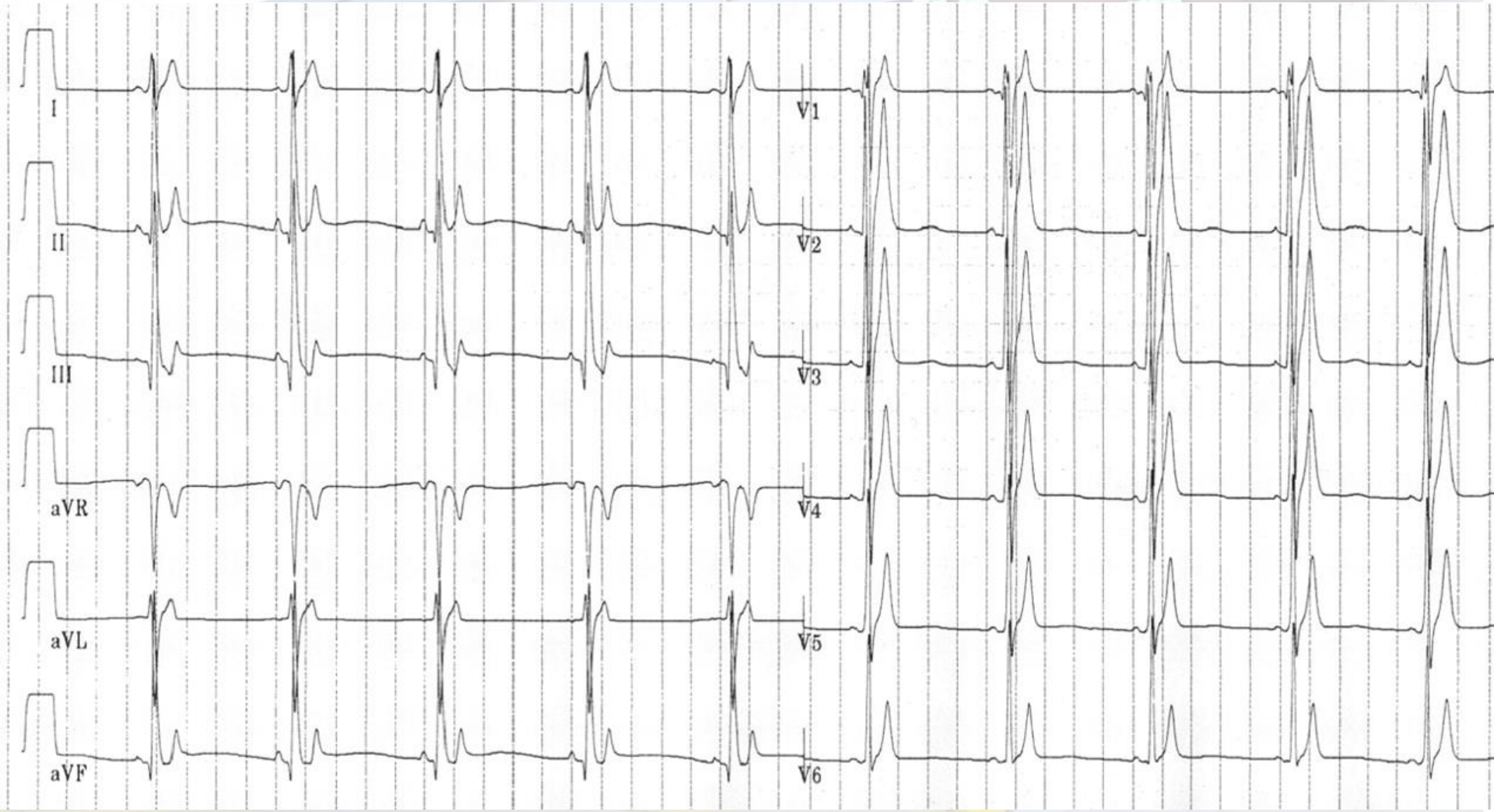
Dr Marcel Elizari

Ex presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología
Miembro de la Academia nacional de Medicina

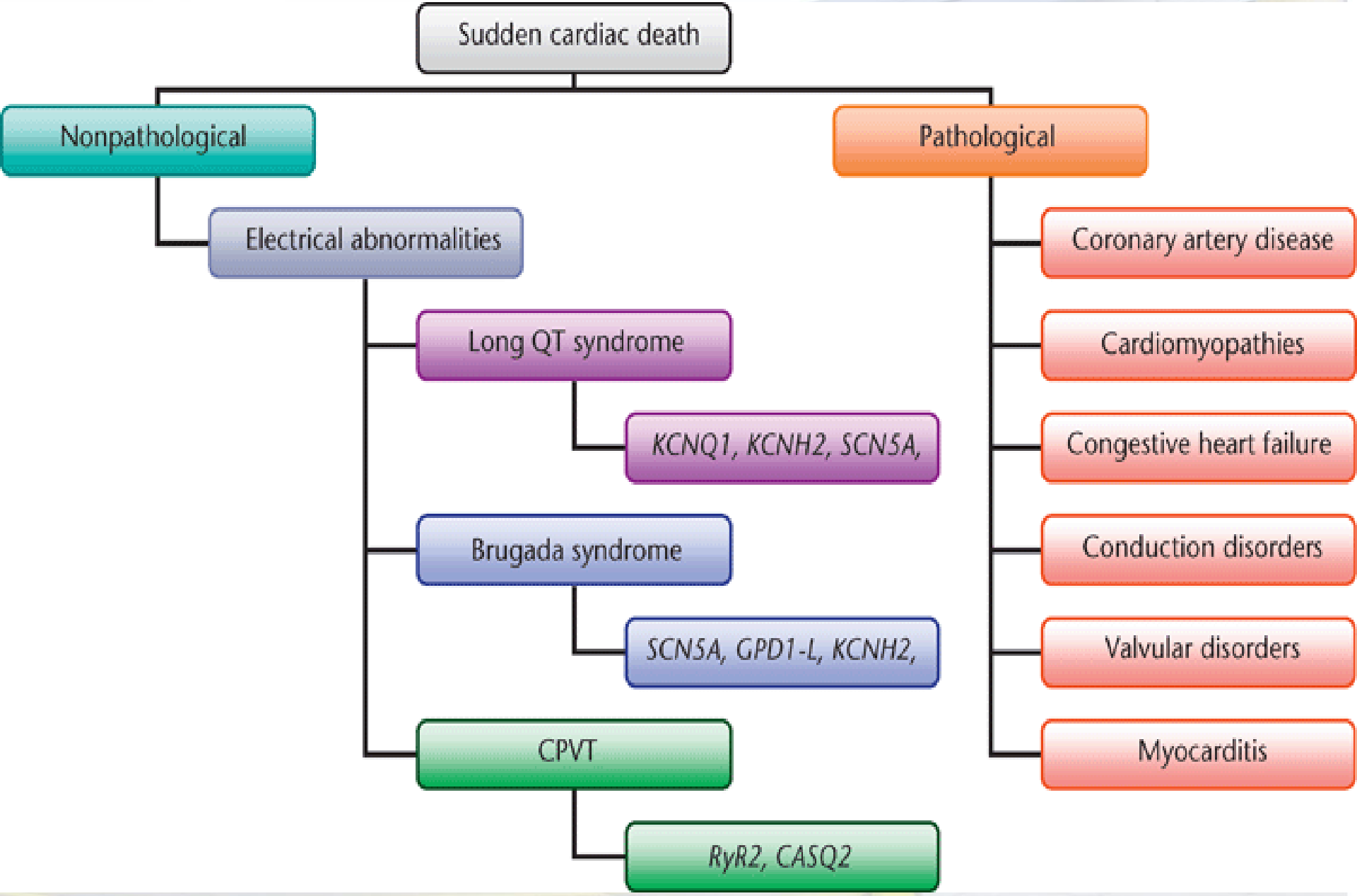

K+
K+
K+
K+
K+
K+
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Membrane Potential (mV)
Time (ms)


I
II
III
aVR
aVL
aVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6

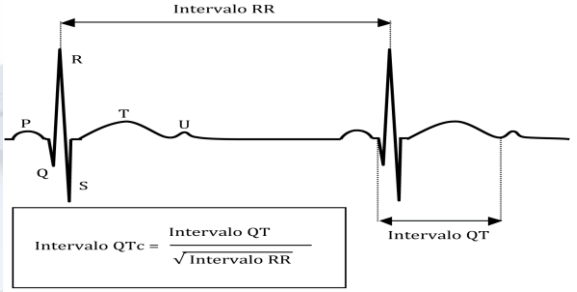
¿Que es esto?


I
II
III
aVR
aVL
aVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6

Síndrome de QT largo


Sudden cardiac death
Nonpathological
Pathological
Electrical abnormalities
Long QT syndrome
KCNQ1, KCNH2, SCN5A,
Brugada syndrome
SCN5A, GPD1-L, KCNH2,
CPVT
RyR2, CASQ2
Coronary artery disease
Cardiomyopathies
Congestive heart failure
Conduction disorders
Valvular disorders
Myocarditis

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



QT Largo

Estas mutaciones causan un aumento en la duración de la repolarización del potencial de acción cardíaco que se manifiesta
con un aumento de la duración del intervalo QT y predisposición a arritmias ventriculares malignas (Torsión de Puntas) y
muerte súbita.

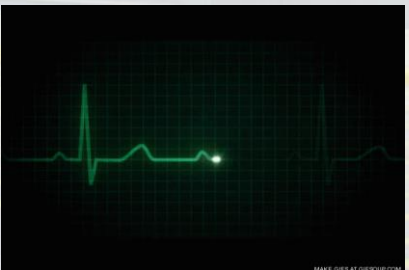


TABLA 1
PUNTUACIÓN DE SCHWARTZ PARA EL DIAGNOSTICO DE SQTL

a- QTc calculado según fórmula de Bazett.
b- FC en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.
c— El mismo familiar no debe considerarse en ambos.

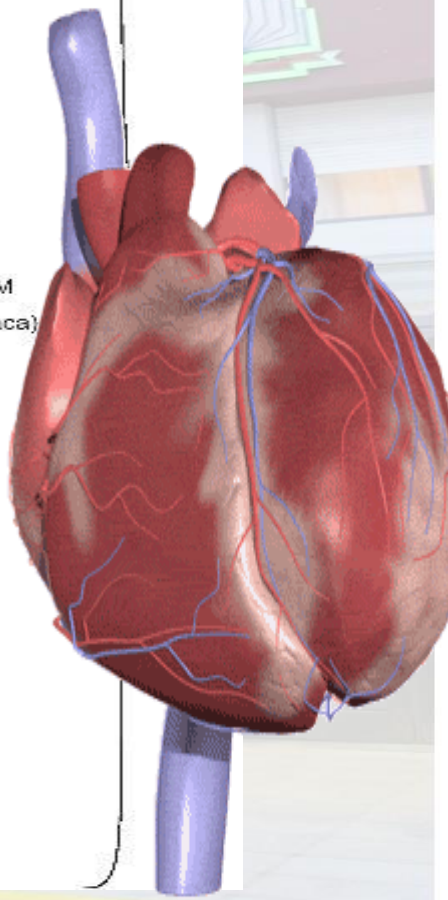
Schwartz P et al. Circulation 1993; 88 (2): 782-4

ELECTROCARDIOGRAMA	
QTc ms (a) ≥ 480	3
QTc ms 460 - 470	2
QTc ms 450 (varones)	1
Torsion de puntas	2
Alternancia onda T	1
Muescas onda T en 3 derivaciones	1
Bradicardia (b)	0,5
HISTORIA CLINICA	
Síncope con Stress	2
Síncope sin stress	1
Sordera congénita	0,5
HISTORIA FAMILIAR (c)	
Familiares con SQTL confirmado	1
MS inexplicada en familiares de primera linea menores a 30 años	0,5

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Desencadenantes y moduladores	→	Miocardio vulnerable	→	Peldaño final	→	Arritmia final	→	Muerte súbita cardiaca

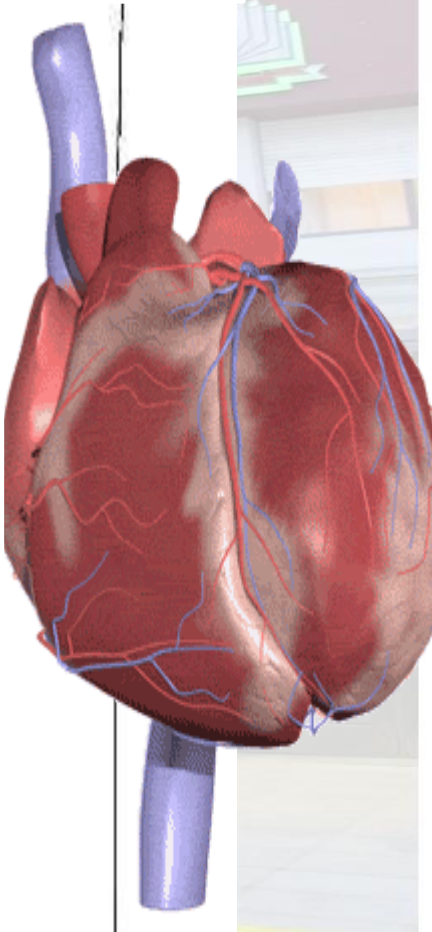
	Desencadenantes y moduladores		Miocardio vulnerable		Peldaño final		Arritmia final
A Cardiopatía isquémica	• Clínicos: estrés, factores de riesgo, arritmias ambientales • Circadianos • Sistema nervioso autónomo	→	Aguda Placa vulnerable + Estado procoagulante	→	Síndrome coronario agudo + Inestabilidad eléctrica, bloqueo AV o rotura cardiaca	→	Fibrilación ventricular, o bradiarritmia
		→	Crónica Cicatriz tras infarto	→	Taquicardia ventricular sostenida	→	Fibrilación ventricular
B Insuficiencia cardiaca	• Sistema nervioso autónomo • Alteración iónica o metabólica • Fármacos • Arritmias supraventriculares • Embolia pulmonar	→	Dilatación/ fibrosis	→	Inestabilidad eléctrica *Shock* cardiogénico	→	Fibrilación ventricular Disociación EM (parada cardiaca)
C Canalopatías	• Estrés físico/ psíquico (QT largo) • Reposo/sueño (síndrome de Brugada)	→	Dispersión heterogénea de la repolarización	→	Inestabilidad eléctrica	→	Fibrilación ventricular
D Miocardiopatía hipertrófica	• Actividad física • Arritmias supraventriculares	→	Hipertrofia/ desestructuración	→	Inestabilidad eléctrica	→	Fibrilación ventricular
E Wolff Parkinson-White	• Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	→	Vía anómala de alto riesgo	→	Inestabilidad eléctrica	→	Fibrilación ventricular



Canalopatías

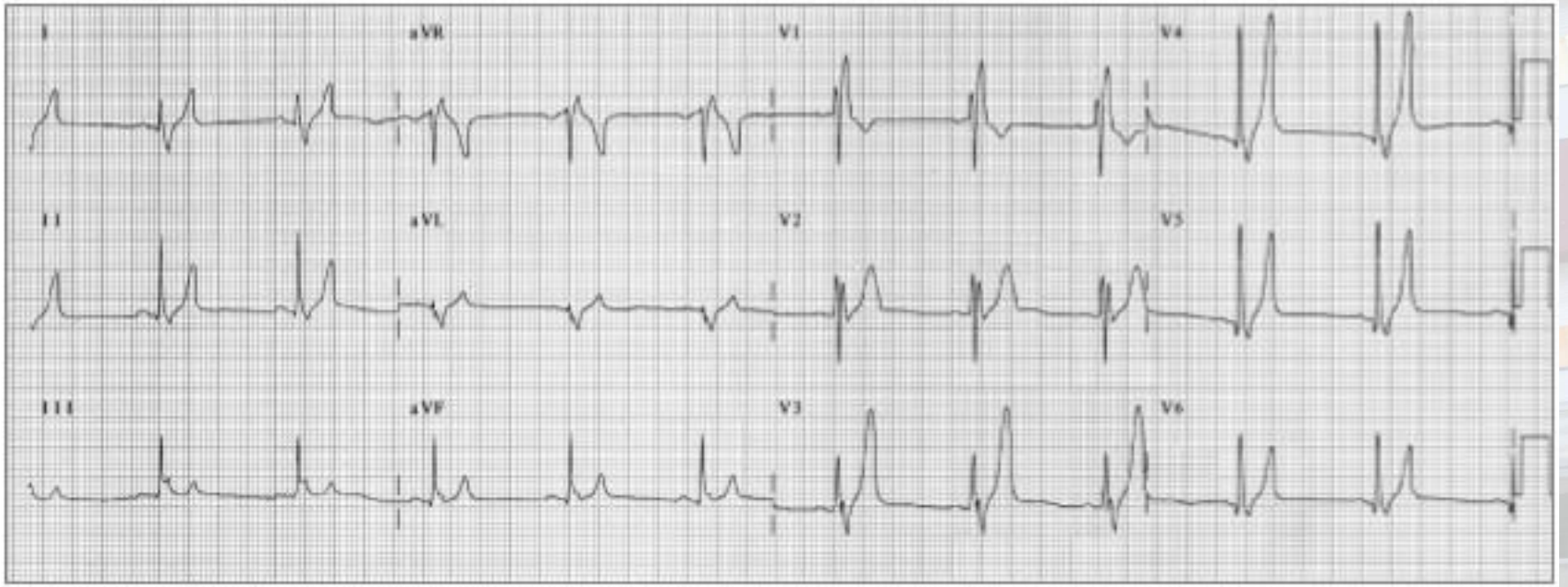
- Estrés físico/psíquico (QT largo)
- Reposo/sueño (síndrome de Brugada)

→ Dispersión heterogénea de la repolarización → Inestabilidad eléctrica → Fibrilación ventricular



UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

2005

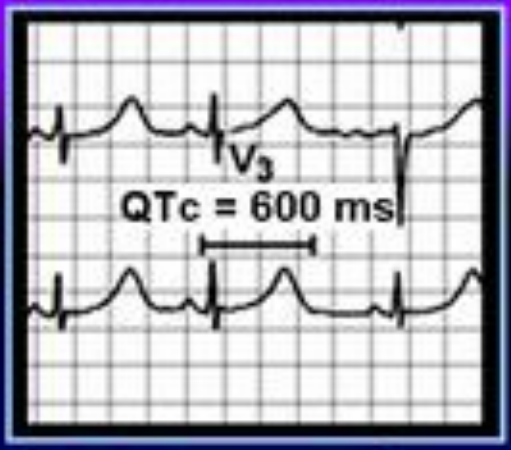


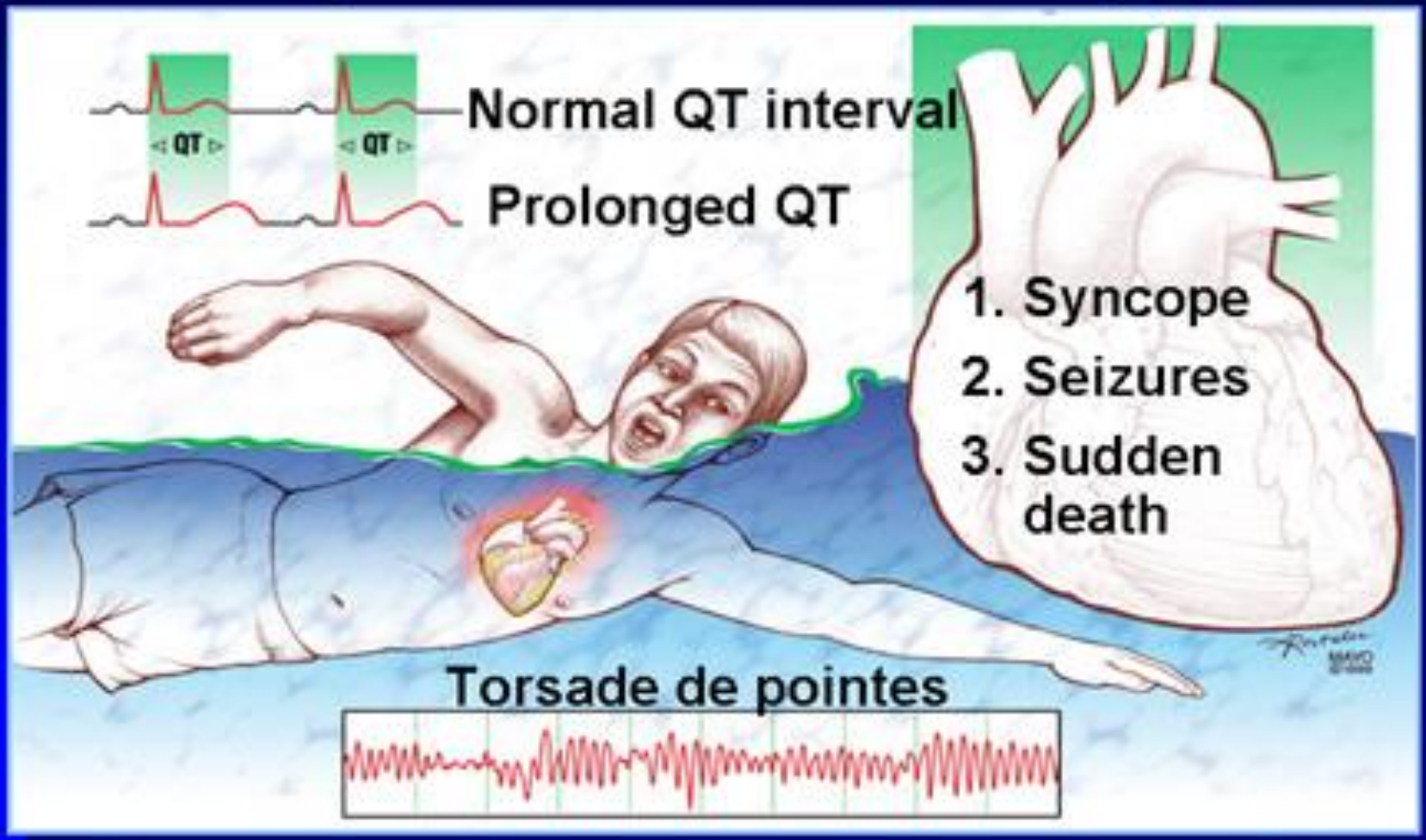
Pérez Riera y cols., publican el primer caso en América Latina de Síndrome de QT Corto Congénito

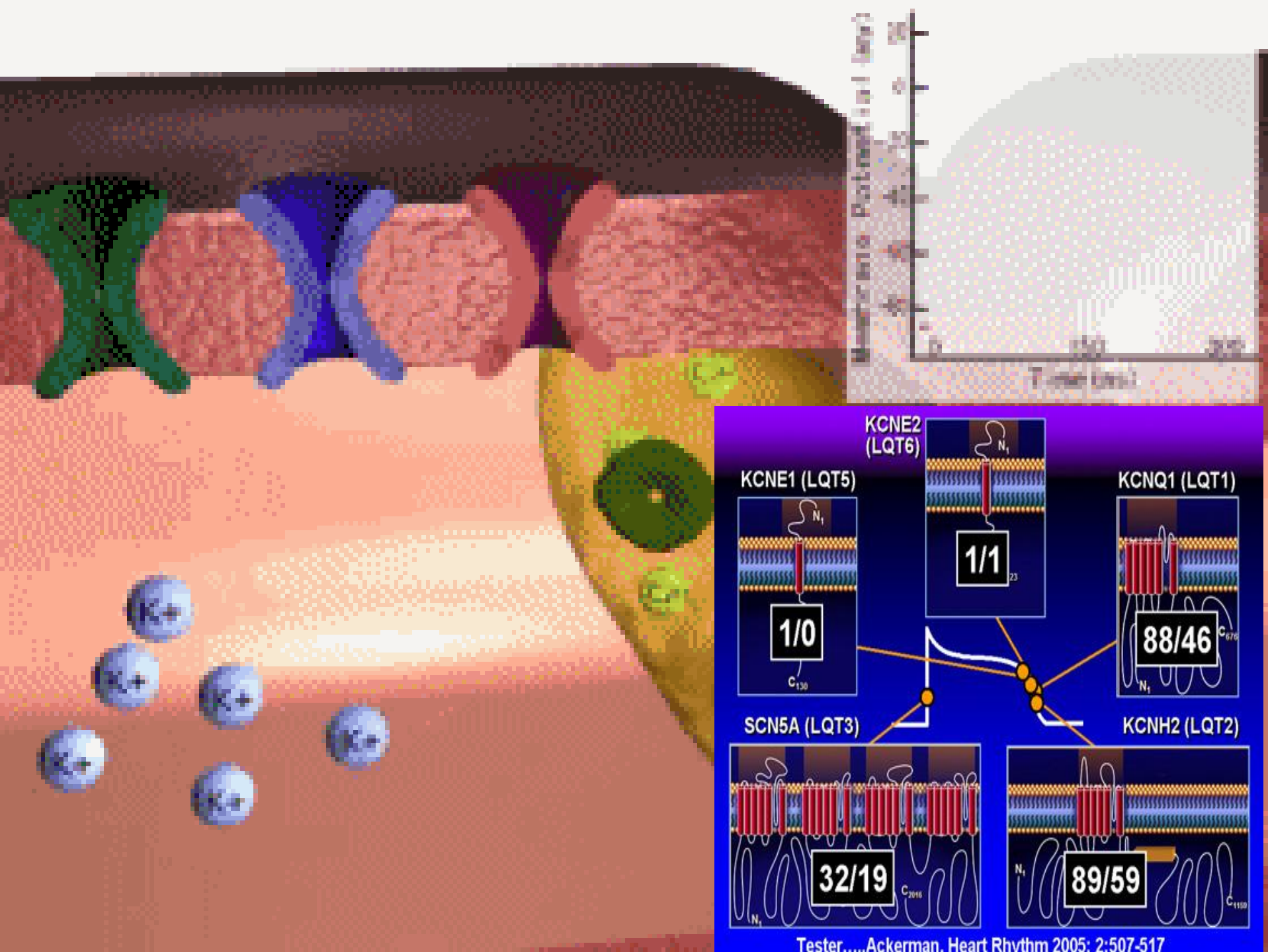
1. **Pérez Riera AR, Ferreira C, Dubner SJ, Schapachnik E, Soares JD, Francis J. Brief review of the recently described short QT syndrome and other cardiac channelopathies. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2005 Jul;10:371-377.**

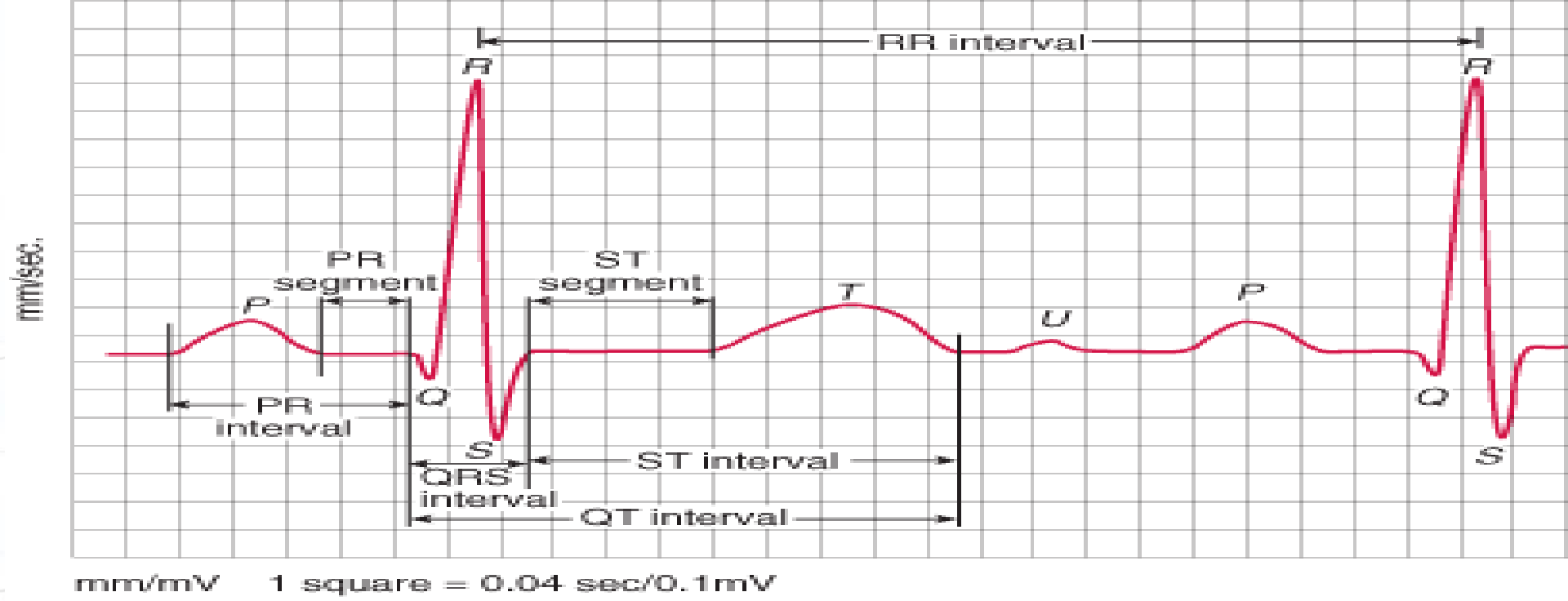
Long QT Syndrome

Clinical

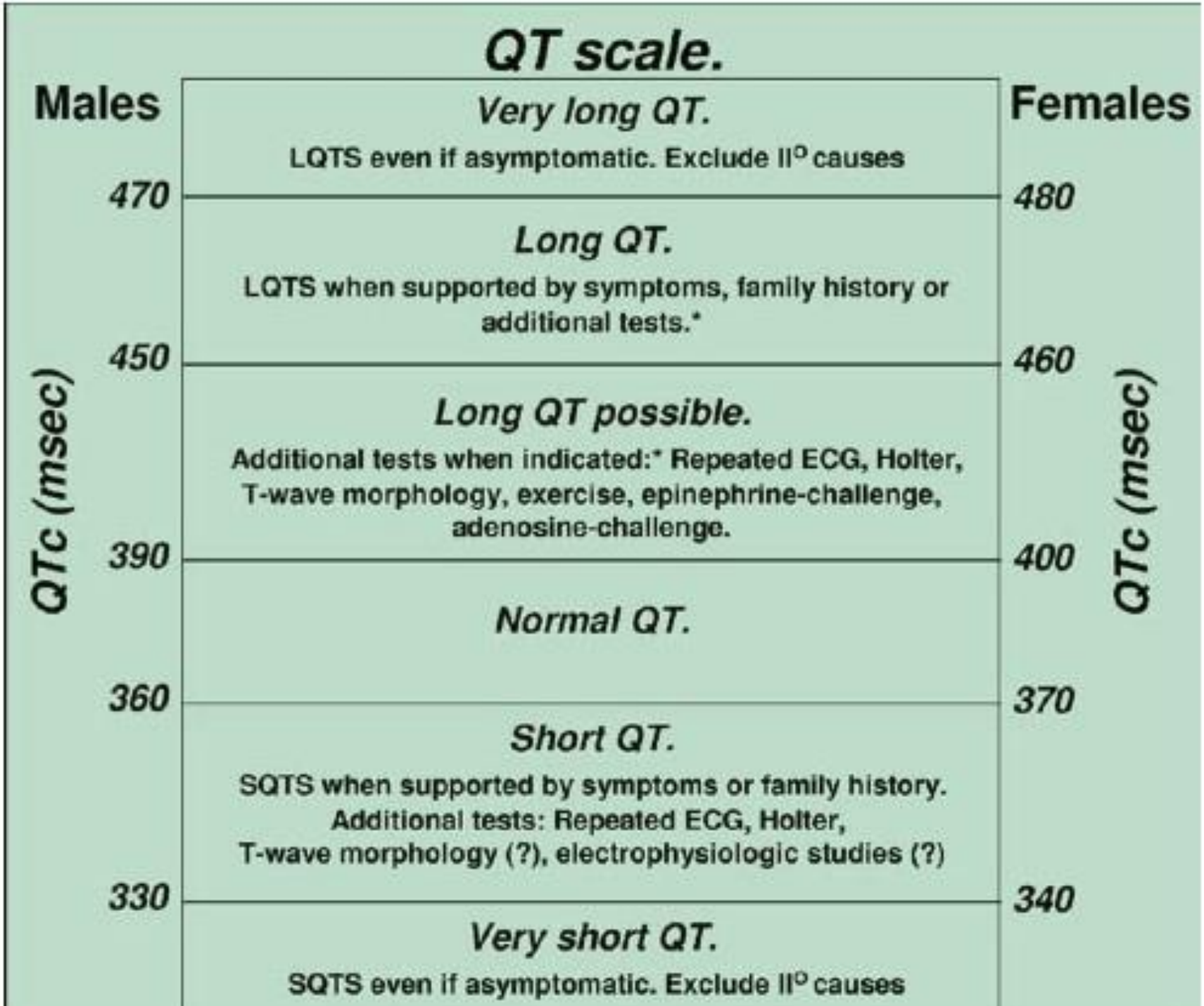





KCNE2
(LQT6)
KCNE1 (LQT5)
KCNQ1 (LQT1)
1/1
1/0
88/46
SCN5A (LQT3)
KCNH2 (LQT2)
32/19
89/59
Tester.....Ackerman, Heart Rhythm 2005; 2:507-517



- **Bazett's formula:** $QT_C = QT / \sqrt{RR}$
- **Fredericia's formula:** $QT_C = QT / RR^{1/3}$
- **Framingham formula:** $QT_C = QT + 0.154\ (1 - RR)$
- **Hodges formula:** $QT_C = QT + 1.75\ (\text{heart rate} - 60)$


QT scale.
Males
Females
Very long QT.
LQTS even if asymptomatic. Exclude IIº causes
470
480
Long QT.
LQTS when supported by symptoms, family history or additional tests.*
450
460
Long QT possible.
Additional tests when indicated:* Repeated ECG, Holter, T-wave morphology, exercise, epinephrine-challenge, adenosine-challenge.
390
400
Normal QT.
360
370
Short QT.
SQTS when supported by symptoms or family history.
Additional tests: Repeated ECG, Holter,
T-wave morphology (?), electrophysiologic studies (?)
330
340
Very short QT.
SQTS even if asymptomatic. Exclude IIº causes
QTc (msec)
QTc (msec)

Proposed Scheme for Risk Stratification Among Patients With LQTS According to Genotype and Gender

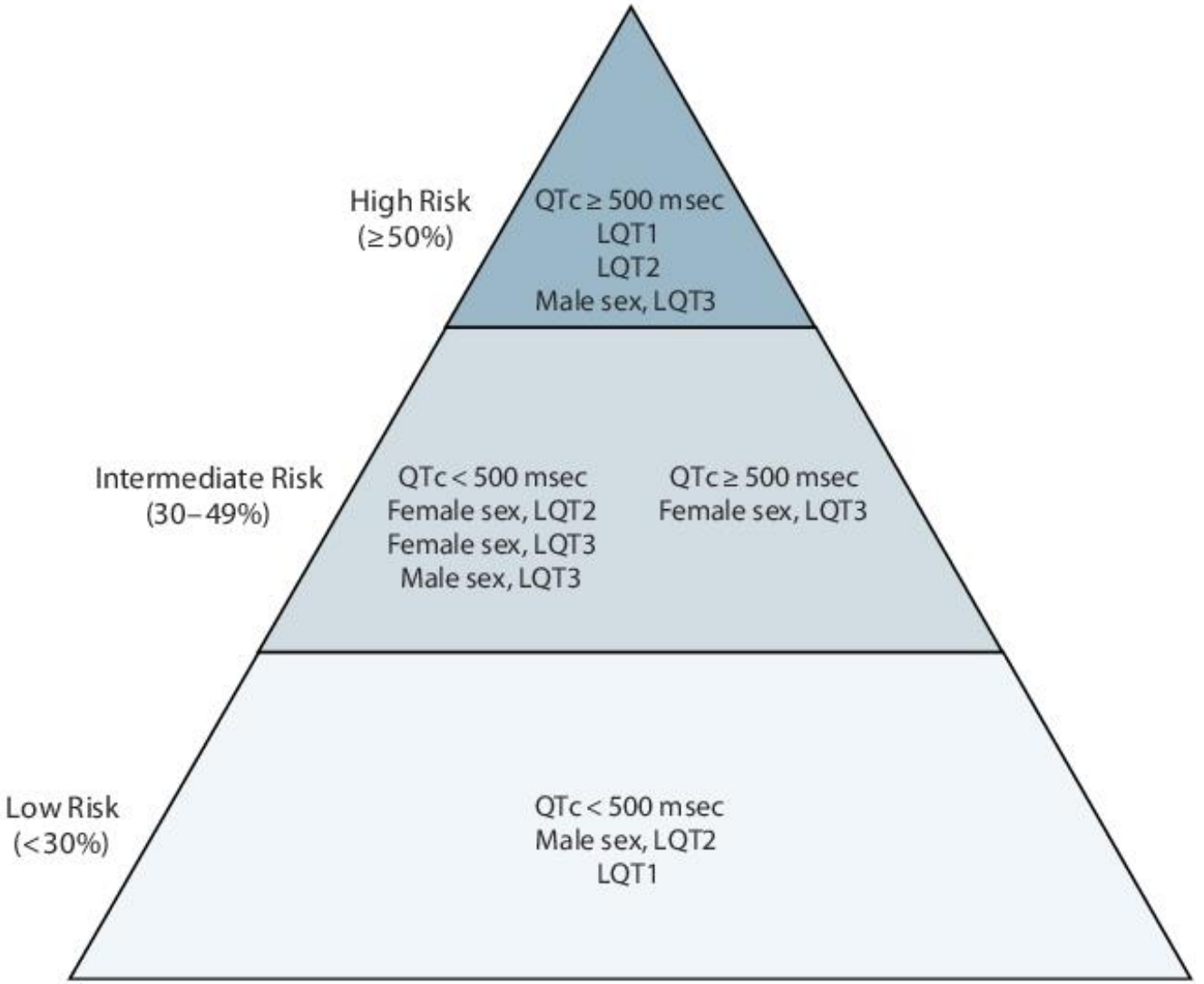


TABLA 1
PUNTUACIÓN DE SCHWARTZ PARA EL DIAGNOSTICO DE SQTL

ELECTROCARDIOGRAMA	
QTc ms (a) ≥ 480	3
QTc ms 460 - 470	2
QTc ms 450 (varones)	1
Torsion de puntas	2
Alternancia onda T	1
Muescas onda T en 3 derivaciones	1
Bradicardia (b)	0,5
HISTORIA CLINICA	
Síncope con Stress	2
Síncope sin stress	1
Sordera congénita	0,5
HISTORIA FAMILIAR (c)	
Familiares con SQTL confirmado	1
MS inexplicada en familiares de primera linea menores a 30 años	0,5

a- QTc calculado según fórmula de Bazett.

b- FC en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.

c– El mismo familiar no debe considerarse en ambos.

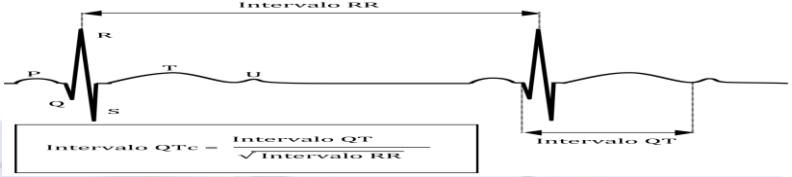
Schwartz P et al. Circulation 1993; 88 (2): 782-4

QT largo adquirido

Hypomagnesemia
Hypocalcemia
Hypokalemia.

In addition to certain drugs
cardiac ischemia
cocaine abuse
HIV
Subarachnoid hemorrhage

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO



TRATAMIENTO DEL QT Largo

El tratamiento está orientado a evitar los gatillos, así como las drogas que prolonguen el intervalo QT.

Indicar betabloqueantes (indicación clase I) y deben titularse con prueba ergométrica (la FC máxima alcanzadadebe ser menor al 85% de la FC máxima teórica).

En pacientes que hayan presentado muerte súbita recuperada está indicado el implante de un cardiodesfibrilador automático, así como en pacientes que persistan con síncopes pese altratamiento con betabloqueantes. En estos pacientes también debería evaluarse la realización de una simpatectomía izquierda