

# Relación entre la apnea obstructiva del sueño y el intervalo Q-Tc prolongado del electrocardiograma

EDUARDO RAMÍREZ V.

Médico Internista y Cardiólogo. Profesor de la Facultad de Medicina UTP.

BERTHA INÉS AGUDELO V.

Médica Pediatra-Neumóloga. Profesora de la Facultad de Medicina UTP.

JAIME MEJÍA C.

Médico General. Profesor de la Facultad de Medicina UTP.

Grupo de Electrofisiología de la Universidad Tecnológica de Pereira.

## Resumen

*Durante la apnea obstructiva del sueño se presentan alteraciones de los parámetros fisiológicos y entre ellas ocupan un lugar destacado las relacionadas con arritmias cardíacas, las cuales están asociadas con prolongaciones del intervalo Q-T corregido, fenómeno de trascendental importancia habida consideración de su asociación con muertes súbitas. El grupo de investigación en electrofisiología de la UTP pretende demostrar dicha relación mediante el análisis de señales de registros electrocardiográficos de pacientes con apnea obstructiva del sueño. PALABRAS CLAVES: apnea obstructiva del sueño, SQTL.*

## Antecedentes

**D**esde 1970 Schwartz y colaboradores han sugerido que existe una asociación entre el síndrome del Q-T largo (SQTL) y la patogénesis del síndrome de muerte súbita del niño, que se presenta cuando fallece un niño menor de un año de edad, sin causa conocida, a pesar de exhaustivas investigaciones que incluyen una autopsia completa, las pesquisas respectivas en el medio hogareño y la revisión de los antecedentes familiares. En los Estados Unidos tiene una incidencia del 1.6 por mil nacidos vivos y en ese país se considera la primera causa de muerte de niños entre un mes y seis meses de edad.

## Síndrome de Q-Tc prolongado

La repolarización ventricular está representada en el electrocardiograma de superficie por el intervalo Q-T, y su prolongación está relacionada con la aparición de taquiarritmias, síncope y muerte súbita. El intervalo Q-T prolongado puede ser de origen congénito o adquirido (1).

Existen varias fórmulas para la adecuada medición del intervalo Q-T, con el propósito de corregirlo a la frecuencia cardíaca, siendo la más utilizada la de Bazett (2), que considera la relación inversa entre el Q-T y la distancia R-R ( $Q-T_c = QT / \text{raíz cuadrada de } R-R$ ) (3). El rango normal del Q-Tc se ha establecido entre 390 y 440 mseg (4) y se considera Q-Tc prolongado por encima de 460 mseg.

Dentro de las arritmias desencadenadas por el intervalo Q-Tc prolongado, la más frecuente es la Taquicardia Ventricular Polimorfa de la variedad Torsade de Pointes, descrita por Dessertene y caracterizada por oscilación gradual alrededor de la línea de base de los picos de complejos QRS sucesivos (5-9).

Este síndrome se presenta de forma congénita y adquirida. Existen dos tipos del síndrome congénito: la forma autosómica dominante (síndrome de Romano-Ward) y la forma autosómica recesiva (síndrome de Jervell y Lange-Nielsen). Éste último se asocia con sordera neurosensorial y tiene peor pronóstico.

## Bases genético-moleculares para los síndromes de Q-T largos

Aplicaciones modernas de técnicas moleculares han mostrado como causa fundamental en la génesis de estos síndromes congénitos mutaciones en genes que codifican para los canales iónicos cardíacos; parecen existir genes no identificados aún en algunas familias.

Los tres genes más afectados son: HERG y KvLQT1,

los cuales codifican para subunidades estructurales importantes de las corrientes de potasio I<sub>Ks</sub> e I<sub>Kr</sub> respectivamente, y el SCN5A el cual codifica para los canales de sodio cardíacos (10). Las características de presentación varían de acuerdo al gen afectado (tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas en tres variantes frecuentes de SQT (Romano-Ward)**

	SQT1	SQT2	SQT3
Gen	KVLQT1	HERG	SCN5A
Canal iónico	I <sub>Ks</sub>	I <sub>Kr</sub>	I <sub>Na</sub>
Prevalencia	Común	Común	Menos común
Ondas T	Amplias	Con muesca	Picudas
Síncope	Estrés o adrenérgico	Estrés; auditivo	Reposo; sueño
Edad de inicio (años)	9	12	16
Q-T y ejercicio	No cambia	Acertamiento normal	Acertamiento

Estas mutaciones hacen que determinados individuos sean más susceptibles a la aparición de la Torsade de Pointes, especialmente aquellos con algunas patologías de base, como insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular, alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) o metabólicas.

#### **Dispersión en la repolarización y células M cardíacas**

Las mutaciones genéticas alteran el adecuado funcionamiento de los canales iónicos, prolongando el intervalo Q-T y el potencial de acción, en una forma heterogénea, ocasionando entonces una "dispersión" de la repolarización cardíaca, como sustrato al fenómeno de excitación por reentrada (11). Esta "dispersión" de la repolarización (y por ende de la refractariedad) del potencial de acción resulta en el fenómeno de las post-despolarizaciones tempranas, iniciando la arritmia, especialmente en algunas regiones del corazón como las células M, las cuales existen en las capas profundas de los ventrículos, y ante la exposición a algunos medicamentos que prolongan el intervalo Q-T, muestran potenciales de acción desproporcionadamente prolongados en comparación con sitios epicárdicos o endocárdicos (12). Durante los últimos 5 años, estudios experimentales han aportado pruebas que sugieren que las células M estarían directamente implicadas en la génesis de la prolongación del intervalo Q-T y la aparición de la Torsade de Pointes, cuando se administran medicamentos que alargan la repolarización ventricular.

#### **Memoria cardíaca y remodelamiento eléctrico**

La memoria cardíaca se refiere a los cambios de la onda T (alternancia de la onda T) inducidos por arritmias

que se acumulan en magnitud y duración con episodios repetidos de activación anormal, asociados con incrementos en la duración de los potenciales de acción en regiones endocárdicas y epicárdicas, alterando el gradiente de repolarización transmiocárdico; estudios han responsabilizado a la pérdida de I<sub>to</sub> en el desarrollo de memoria cardíaca relacionado con la activación del sistema renina-angiotensina II autocrino cardíaco (13).

#### **Síndrome de Q-T prolongado adquirido (inducido por medicamentos)**

Varios medicamentos pueden producir alargamiento del intervalo Q-T o provocar la Torsade de Pointes. El mecanismo responsable es el bloqueo del I<sub>Kr</sub> (corriente rectificadora de potasio demorada), que ocasiona prolongación del potencial de acción, duración del intervalo Q-T y la Torsade de Pointes, debido a post-despolarizaciones tempranas y a reentrada (14). Los medicamentos implicados pueden ser divididos en cardíacos como antiarrítmicos y algunos antianginosos como el bepridil (15), y no cardíacos como antihistamínicos (terfenadina, astemizol), o fármacos que inhiban el metabolismo hepático por el sistema del citocromo P-450 (CYP 3A4) como imidazólicos y antibióticos macrólidos. Igualmente, las fluoroquinolonas (16), antimaláricos (17), antidepresivos tricíclicos (18), neurolépticos (19) y prokinéticos como la cisaprida (20).

Existen factores de riesgo que hacen más frecuente la aparición del Q-T prolongado y la Torsade de Pointes en pacientes que toman alguno de estos medicamentos, tales como insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo, anormalidades electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), bradicardia, bloqueos AV, dietas proteicas líquidas y anorexia nerviosa (21). Todo esto puede ser prevenido al no exceder la dosis recomendada, restringir tales medicamentos en pacientes con alguno de los factores de riesgo mencionados y monitoreo frecuente de los niveles de potasio, magnesio y calcio.

Los aspectos relacionados con la prolongación heterogénea del Q-T y la muerte súbita ocupan el interés de los clínicos, los biólogos moleculares, genetistas y en general, de la comunidad médica, preocupada por éste, que ya ocupa un sitio importante dentro de los problemas de riesgo en la salud pública mundial (22).

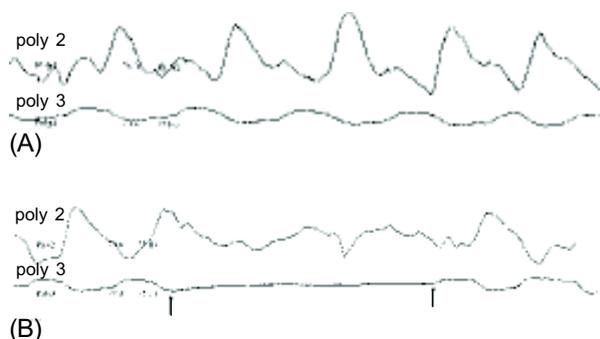


Figura 1. A) Polisomnografía. Episodio normal de sueño. Poly 2: Movimientos del tórax; Poly 3: Flujo de aire nasal. (B) Episodio de apnea obstructiva. Las flechas indican el comienzo y el final del flujo de aire nasal a pesar de persistir los movimientos torácicos. (Registros obtenidos en el Laboratorio de Electrofisiología de la U.T.P)

#### Apnea obstructiva del sueño

En los trastornos del sueño, la apnea obstructiva es la que reviste mayor importancia debido a su morbilidad y mortalidad. La frecuencia de las apneas aumenta con la edad y se correlaciona con la obesidad, el sexo masculino y el consumo de licor.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por episodios recurrentes de apneas durante el sueño, causados por el colapso de las vías aéreas superiores a nivel de la faringe (figura 1). Los pacientes son roncadores, en la mayoría de los casos presentan hipersomnio diurno, dificultades para la concentración, pérdida de memoria, irritabilidad, cefalea matutina e hipertensión arterial sistémica.

Durante la desaturación de los episodios apnéicos se presenta hipoxemia, hipercapnia y acidosis moderada. Los parámetros fisiológicos se alteran: hay bradicardia proporcional a la desaturación de la oxihemoglobina; predisposición a arritmias y a muerte súbita. Se han documentado asistolias hasta de 13 seg de duración, bloqueos aurículoventriculares de segundo grado, extrasístoles ventriculares y salvas de taquicardia ventricular (23).

#### Q-Tc durante el sueño

Son escasos los reportes de la literatura que hacen referencia a cambios del intervalo Q-T y de la variabilidad del Q-Tc durante el sueño, en comparación con el estado de vigilia. En el síndrome de Q-T largo, la mayoría de situaciones cardíacas que ponen en peligro la

vida de los sujetos están asociadas con el estrés físico o emocional. Sin embargo, una minoría de pacientes mueren súbitamente durante el sueño. Estos casos tienen tendencia familiar. La tendencia marcada para la prolongación del Q-T durante el sueño aumenta el riesgo de arritmias. El cuadro está presente en pacientes con LQT3 (+) y ausente en aquellos con LQT1 (-); esto nos habla de una especificidad genética para tener un alto riesgo de muerte súbita (24). Hay relación entre el momento pico en que se presenta la mayor variabilidad del intervalo Q-Tc, que es justo después de despertar, tal vez por inestabilidad autonómica, y el momento pico correspondiente al período de tiempo reportado para la vulnerabilidad aumentada de taquicardia ventricular y muerte súbita (25).

#### Intervalo Q-Tc durante la apnea obstructiva del sueño

Los esporádicos reportes con relación a los cambios del intervalo Q-Tc en pacientes con SAOS han mostrado que el intervalo Q-T se prolonga bastante al comienzo de la apnea, en comparación con la vigilia, en pacientes con SAOS. Sin embargo, este intervalo se acorta abruptamente durante el período de hiperventilación que sigue a la apnea (26).

#### SAOS y muerte súbita en el niño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) fue identificado inicialmente en infantes y niños por Guillemainault en 1976 (27). Está caracterizado por obstrucción prolongada y generalmente parcial de la vía aérea, asociada con hipoxemia y/o hipercapnia(28).

Hoy en día se sabe que los síntomas clínicos de un incremento de la resistencia de la vía aérea durante el sueño no siempre se asocian con cierre completo de la vía aérea. Episodios de obstrucción parcial sin apnea obstructiva se observan con frecuencia en lactantes y niños, de tal forma que los criterios que se tienen en el adulto no identifican a los niños con ésta; por lo tanto, se deben considerar que son síndromes diferentes con síntomas y tratamientos específicos (27).

Las series publicadas en la literatura sugieren que la mayor incidencia se presenta en el grupo de 2 a 5 años, que es especialmente susceptible de presentar el SAOS por la prominencia del tejido linfóide faríngeo durante estos años. Los principales factores asociados con el síndrome incluyen hipertrofia adenoamigdalina, anomalías craneofaciales,

anormalidades del control neural de la vía aérea, o combinación de estos factores (29). Una historia cuidadosa de síntomas asociados con el sueño es el primer paso para detectarla, pero muchas veces se tarda más de un año desde el comienzo del cuadro clínico hasta el diagnóstico. Esto explica por qué algunas veces las manifestaciones son signos severos de falla cardiorrespiratoria (30).

Los dos síntomas más frecuentes son dificultades respiratorias asociadas al sueño y ronquido. Los padres refieren que el niño para de respirar durante el sueño, tiene diaforesis profusa, y asume posiciones poco usuales para desobstruir su vía aérea, síntomas que se incrementan durante los episodios de infección de las vías aéreas superiores. También se ha reportado la enuresis como síntoma del SAOS. Trastornos del comportamiento, incluyendo hiperactividad, agresividad y comportamiento rebelde igual se han informado. En los niños en edad escolar se refieren problemas de aprendizaje. La falla en el crecimiento igual se ha presentado como una manifestación del SAOS y se cree que se debe a un incremento de la rata metabólica durante el sueño de estos pacientes (28,31).

Las complicaciones cardiovasculares incluyen síndromes que combinan hipoventilación con cor pulmonar, edema pulmonar y falla respiratoria aguda. Se han encontrado anormalidades

electrocardiográficas en niños con SAOS, como paro sinusal de 2,5 a 9 segundos, bloqueos auriculoventriculares de segundo grado y taquicardia paradójica (27), aunque en otros estudios no se han podido comprobar (31). Se han hecho estudios del intervalo QTc en individuos sanos y se encuentran cambios durante las fases del sueño con una mayor duración en el sueño No-REM (32). No fue posible encontrar estudios del intervalo QT en SAOS en los niños.

### SAOS y síndrome de muerte súbita de la infancia (SIDS)

Hay fuerte evidencia de que los factores de riesgo del SAOS y el SIDS se encuentran en individuos de la misma familia. Guillemainault y cols encontraron asociación de presentación de SAOS y SIDS en padres y abuelos de cinco familias. Igualmente se han hecho seguimientos de los pacientes con episodios agudos que amenazan la vida ("Apparent life-threatening events" o ALTEs) y se han estudiado las familias, encontrando que en ellas hay mayor resistencia de la vía aérea y trastornos respiratorios durante el sueño. Otro estudio más reciente concluyó que los lactantes de familias con historias múltiples de SIDS, ALTE y SAOS tienen más factores de riesgo y predisposición a tener SAOS que aquellos niños que provienen de familias con un caso único de SIDS o de ALTE (33).

## Referencias bibliográficas

- Ramírez E., Síndrome de QT largo. *Acta Médica Colombiana*. 1993; Vol 18 No.4: 221-224.
- Burchell HB. The QT interval historically treated. *Pediatric Cardiol* 1983; 4:139-148.
- Bazzet HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920; 7:353-370.
- Taran LM, Szilagyi N. The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatica carditis in children. *Am Heart J*. 1947; 33:14-26.
- Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57:654-658.
- Haynes Re, Hallstrom AP, Cobb LA. Repolarization abnormalities in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1978; 57:654-658.
- Moss AJ, Robinson JL. Clinical aspects of the idiopathic long QT syndrome. *Annals New York Academy of Sciences* 1992; 644:101-103.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89:378-390.
- Moss AJ. Prolonged QT syndromes. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2985-2987.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer Rn et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias; impact on clinical management. Study group on molecular basis of arrhythmias of the working group on arrhythmias of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20:174-95.
- Surawics B. Electrophysiological substrate for Torsade de Pointes: dispersion of refractoriness or early depolarizations. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:172-84.
- Camm AJ, Janse MJ, Roden DM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21:1232-37.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M. Multiple mechanism in the long QT syndrome: current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996; 94:20-12.
- Peters NS, Wit AL. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation* 1998; 97:1746-54

15. Coumel P. Safety of bepridil: from review of the European data. *Am J Cardiol* 1992; 69:75D-78D-
16. White NJ, Looareesuwan S, Warrel DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:173-5.
17. Nosten F, Kuile FO, Luxwmburger C et al. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet* 1993; 341:1054-6.
18. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, Denmark LN. Death of two subjects due to imipramine and disipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci.* 1997; 42:335-9.
19. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Clin Toxicol* 1995; 33:199-204.
20. Wysowski DK, Bacsanyl J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:290-1.
21. Vos MA, de Groot SHM, Verduyn SC et al. Enhanced susceptibility for acquired Torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodelling. *Circulation* 1998; 98:1125-35.
22. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ. The potential for QT prolongation and prarrhythmically non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications; Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1216-1231.
23. Osuna SE, Rubiano CA. Principios de la medicina del sueño. Upjohn Cia. Bogotá, 1994.
24. Stramba-Badiale M, Priori SG, Napolitano C, et als. Gene-specific differences in the circadian variation of ventricular repolarization in the long QT syndrome: a key to sudden death during sleep? *Ital Heart J* 2000 May;1(5):323-8.
25. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996 Jan; 27(1):76-83.
26. Gillis AM, Stooths R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991 Aug;14(4):346-50.
27. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981; 159:275-87
28. Francois G, Culee C. Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. *Arch Pediatr* 2000 Oct;7(10): 1088-102
29. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000 Feb; 119(2-3):143-54
30. Brouillette R, Fernback SK. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100:31-40.
31. Gaultier C: Obstructive sleep apnoea syndrome in infants and children: established facts and unsettled issues. *Thorax* 1995; 50:1204-1210 .
32. Weinstein SL, Steinschneider A: QTc and R-R intervals in victims of the sudden infant death syndrome. *Am J Dis Child* 1985 Oct;139(10):987-90
33. McNamara F, Sullivan CE: Obstructive sleep apnea in infants relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events and obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2000 Mar;136(3): 318-23.-

