



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



ITALIAN CHAPTER



GESTIONE ANESTESIOLOGICA DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI AFFETTI DA SINDROME DEL QT LUNGO (LQTS)



BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

Sergio Sorrenti

Scuola di Specializzazione in Anestesia
Rianimazione, Terapia Intensiva e del
Dolore, Università Politecnica delle
Marche.

Barbara Brunettini

U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia
del Dolore AST, Ancona-Fabriano.

Matteo Ciuffreda

U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore, AST, Ancona-Fabriano.

Emanuele Pisello

U.O.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore, AST, Ancona-Fabriano.

Francesco Musto

Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del
Dolore, Università Politecnica delle Marche.

Luca Brugiaferri

Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del
Dolore, Università Politecnica delle Marche.

Cristiano Piangatelli

Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, AST Ancona,
Fabriano (AN).

Dario Galante

Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG).

Revisori

Lucia Mancinelli

U.O.C. Cardiologia, INRCA, Ancona,

Maria Borghi

U.O.C. Cardiologia, AST Ancona, Fabriano (AN).

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

GESTIONE ANESTESIOLOGICA DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI AFFETTI DA SINDROME DEL QT LUNGO (LQTS)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento stabilisce i criteri da seguire per quanto riguarda la corretta gestione del paziente adulto e pediatrico affetto dalla sindrome del QT lungo (LQTS); tali dettami si fondano sia sulla letteratura scientifica indicizzata, sia sulle linee guida, sia sulle raccomandazioni nazionali ed internazionali di recente pubblicazione. La SIAATIP né prende atto ed assume la propria posizione in merito, emettendo il presente documento in qualità di buona pratica clinica.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato ai Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, nonché a tutto il personale, sia medico sia infermieristico, coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente adulto e pediatrico.

3. INTRODUZIONE E FISIOPATOLOGIA

La Sindrome del QT lungo (LQTS) è stata individuata per la prima volta nel 1957 in Norvegia da Jervell e Lange-Nielsen che descrissero una sindrome ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da morte cardiaca improvvisa associata a sordità neurologica. Agli inizi degli anni Sessanta, un pediatra italiano ed uno irlandese, identificarono una variante della stessa sindrome caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT, che non si associava però a sordità congenita e che si trasmetteva secondo ereditarietà autosomica dominante, denominata sindrome di Romano-Ward. La maggior parte dei soggetti con questa condizione sviluppa sintomi prima del compimento dei 40 anni di età e il momento di comparsa dei sintomi sembra mostrare differenze in base al sesso ed alle diverse varianti genetiche.

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una causa relativamente comune di morte improvvisa nel giovane (entro i 40 anni), insieme alla Sindrome di Brugada (SdB) ed alla cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (CAVD); in particolare, potrebbe essere responsabile di una parte delle cosiddette "morti improvvise in culla", altrimenti note tramite l'acronimo inglese SIDS ("Sudden Infant Death Syndrome").

La prevalenza è stimata in 1 caso ogni 2.500 nati vivi, con una discreta variabilità nelle differenti aree geografiche. E' stata descritta una relativa prevalenza del sesso femminile, ancora non del tutto spiegata, così come una manifestazione più frequente in età pediatrica; nonostante ciò, in alcuni casi, può esordire dopo la pubertà o anche in età adulta.

Nel 1979 è stato istituito il Registro Prospettico Internazionale per la sindrome del QT lungo, che ha permesso la valutazione di numerose famiglie affette dalla sindrome su scala mondiale, nonché la raccolta di una grande quantità di informazioni sulla storia clinica della malattia, le sue basi genetiche e la sua possibile terapia.

3.1 Manifestazioni Cliniche ed Elettrocardiografiche

La LQTS è una patologia cardiaca su base genetica, caratterizzata da un elevato rischio di aritmie cardiache ventricolari, che possono provocare sincope, arresto cardiaco e morte improvvisa. La malattia è caratterizzata dal prolungamento dell'intervallo QT, misurato tramite l'elettrocardiogramma di superficie, e da anomalie

morfologiche dell'onda T, che può assumere una conformazione bifida oppure indentata, detta "a gobba di cammello" (Fig. 1).

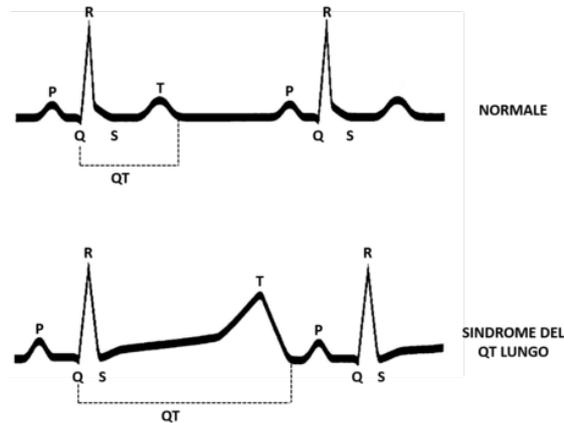


Figura 1. ECG normale ed ECG con sindrome del QT lungo (LQTS)

Sono state descritte più di 15 forme di LQTS, le più importanti sono quelle derivate dalla mutazione dei geni coinvolti nella formazione dei canali del potassio e/o del sodio: KCNQ1, che determina la variante LQT1; KCNH2 (hERG) che determina la variante LQT2 e SCN5A, che determina la più rara variante LQT3.

Le anomalie a carico di tali geni determinano un difetto della ripolarizzazione ventricolare che al tracciato ECG, essenziale a scopo diagnostico per definizione, si rende apprezzabile come un prolungamento dell'intervallo QT, associato ad alterazioni morfologiche dell'onda T. Tali alterazioni possono favorire la genesi di tachicardie ventricolari polimorfe (torsioni di punta), che possono risolversi spontaneamente, oppure degenerare in fibrillazione ventricolare.

Il tracciato elettrocardiografico può essere effettuato sia in modalità a 12 derivazioni, sia come ECG dinamico secondo Holter, rilevando il prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca con la formula di Bazett; oltre a quest'ultima, in realtà, esiste anche la formula di Fridericia, utilizzata nei pazienti pediatrici e, in particolare, nell'analisi dell'intervallo QT in corso di registrazioni Holter, dal momento che la formula di Bazett può sovrastimare la durata dell'intervallo QT in caso di tachicardia marcata:

$$QT_c(\text{Bazett}) = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad QT_c(\text{Fridericia}) = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Come già scritto, la manifestazione clinica è rappresentata da una tachicardia ventricolare (torsione di punta); poiché però la durata del potenziale d'azione ventricolare diminuisce con l'aumentare della frequenza cardiaca, la tachicardia ventricolare tipo torsione di punta (**Fig. 2**) è spesso auto-terminante; tuttavia, può degenerare in fibrillazione ventricolare e causare arresto cardiaco e morte improvvisa, con un rischio che è di circa il 5% all'anno (più alto nella LQTS di tipo 2 e 3 rispetto alla LQTS di tipo 1)⁴.

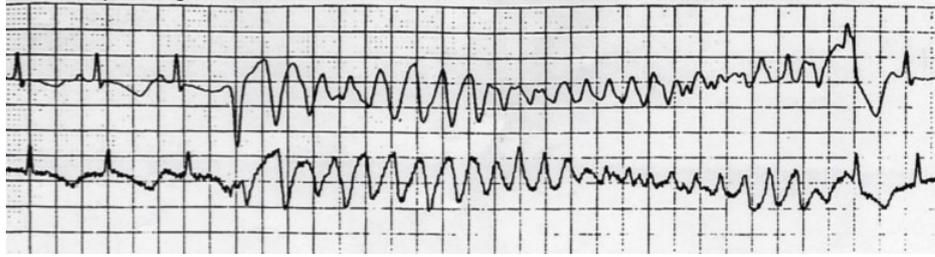


Figura 2. Esempio di torsione di punta in paziente con LQTS

Oltre che la durata dell'intervallo QT, è alterata anche la morfologia dell'onda T, che presenta particolari anomalie dette incisure o *notches*. Sono state descritte differenti alterazioni elettrocardiografiche nelle diverse varianti genetiche³ (Fig. 3).

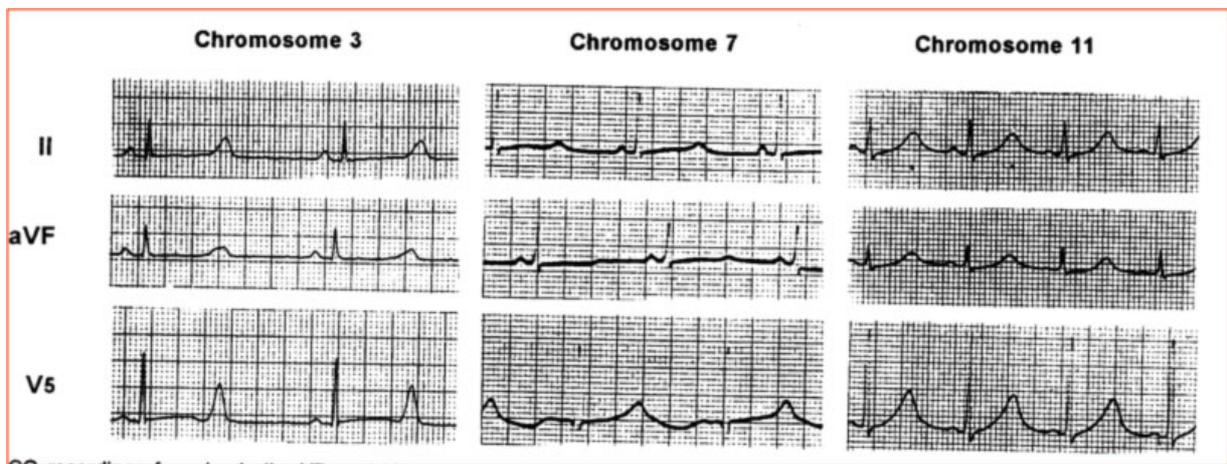


Figura 3. Differenti pattern ECG nei diversi genotipi della LQTS

L'analisi genetica, volta ad individuare il gene mutato responsabile della sindrome, permette di effettuare sia la diagnosi che uno screening familiare, per poi arrivare a mettere in atto tutti gli accorgimenti utili a prevenire la morte improvvisa. Numerosi studi recenti indicano, però, che la LQTS non può essere sempre spiegata da una singola mutazione genetica, ma sembra seguire un modello genetico più complesso, in cui dei polimorfismi genetici comuni potrebbero avere un effetto specifico sull'espressione della malattia, in qualità di "geni modificatori".

Dal momento che vi è una stretta correlazione tra i fattori che scatenano le aritmie e la variante genetica di cui il paziente è portatore, la prevenzione del rischio di aritmie verterà su strategie differenti in funzione della variante genotipica considerata:

- A. Nei pazienti LQT1, il più numeroso sottogruppo genetico, la maggior parte degli eventi cardiaci potenzialmente letali avviene durante l'esercizio fisico, in particolare durante il nuoto. I pazienti affetti da LQT1 sono inoltre sensibili alla deplezione di potassio;

- B. I pazienti LQT2 sono particolarmente sensibili alle emozioni e ai rumori improvvisi, quali lo squillo del telefono o quello della sveglia; le femmine LQT2, in particolare, sembrano essere a più alto rischio nel periodo post-partum. I pazienti LQT2 sono anche i più esposti al rischio di subire l'effetto proaritmico di alcuni farmaci, che agiscono come bloccanti della corrente I_{Kr}, e della deplezione di potassio;
- C. I pazienti LQT3 presentano più frequentemente eventi in condizioni di riposo o nel sonno. La terapia cardine è quella β -bloccante, che ha dimostrato un'efficacia nella riduzione della mortalità nella popolazione di pazienti LQTS.

3.2 Criteri Diagnostici

I pazienti, per lo più bambini e adolescenti, giungono all'osservazione in seguito di svenimenti (sincopi) non attribuibili ad altre cause, in seguito a storia familiare di morte improvvisa, o perché segnalati da medici sportivi che, al momento della visita per l'idoneità all'attività sportiva, notano il prolungamento dell'intervallo QT nel tracciato ECG. La diagnosi può avvenire anche in età adulta, in particolare nelle pazienti di sesso femminile e specialmente nella fase del post-partum, o nel climaterio, o a seguito dell'assunzione di farmaci che prolungano l'intervallo QT. In pazienti con storia di sincopi, la diagnosi di LQTS viene posta se la durata dell'intervallo QT corretto è maggiore di 460 msec. In assenza di episodi sincopali, di storia familiare di LQTS o di aritmie documentate, la diagnosi clinica di LQTS potrebbe richiedere la presenza di un intervallo QT corretto maggiore o uguale a 480 msec.

È da notare che il prolungamento dell'intervallo QT potrebbe non figurare nel tracciato ECG a riposo, anche qualora risulti essere documentato durante l'esecuzione di un ECG dinamico secondo Holter; inoltre, all'interno delle famiglie con LQTS sono stati individuati dei soggetti che, benché portatori della mutazione, hanno un intervallo QT normale, pertanto, la relazione sussistente tra diagnosi clinica di LQTS e durata dell'intervallo QT non è ancora del tutto chiara.

Con lo scopo di stimare la probabilità di avere una LQTS congenita, è stato elaborato uno score, definito punteggio di Schwartz (vedi **Tabella 1**) perché non tutti i pazienti con QT lungo presentano una sindrome congenita del QT lungo e non tutti i pazienti con LQTS congenita hanno un QT lungo su tutti gli ECG. La probabilità è stimata come bassa, intermedia o alta sulla base di criteri clinici, ECG e test da sforzo, a condizione che il paziente non venga esposto a nessuna causa ambientale di prolungamento dell'intervallo QT.

	Points
Electrocardiographic findings #	
A QTc [*]	
≥480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 ms (in males)	1
B QTc [*] 4 th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C Torsade de pointes [*]	2
D T wave alternans	1
E Notched T wave in 3 leads	1
F Low heart rate for age [@]	0.5
Clinical history	
A Syncope [*]	
With stress	2
Without stress	1
B Congenital deafness	0.5
Family history	
A Family members with definite LQTS ^{\$}	1
B Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members ^{\$}	0.5
#In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.	
[*] QTc calculated by Bazett's formula where QTc=QT/√RR.	
[*] Mutually exclusive.	
[@] Resting heart rate below the 2 nd percentile for age.	
^{\$} The same family member cannot be counted in A and B.	
SCORE: ≤1 point: low probability of LQTS.	
1.5 to 3 points: intermediate probability of LQTS.	
≥3.5 points high probability.	

Tabella 1. Criteri diagnostici di LQTS secondo il punteggio di Schwartz^{7,8}

Il punteggio di Schwartz può essere utilizzato per stabilire l'indicazione dei test genetici, che possono essere dispendiosi in termini di tempo e denaro, a causa delle molteplici varianti geniche da testare:

- i pazienti con bassa probabilità di LQTS congenito non hanno bisogno di test genetici, contrariamente ai pazienti in cui la probabilità è intermedia o alta;
- i pazienti ad alta probabilità senza un'anomalia genetica rilevata possono essere considerati come facenti parte del 20-25% dei pazienti con una mutazione non identificata;
- i pazienti con probabilità intermedia, negativi per la mutazione genica, sono seguiti da vicino con ripetuti esami elettrocardiografici, tra cui ECG, monitoraggio cardiaco ambulatoriale e test da sforzo^{7,8}.

4. STRATEGIE TERAPEUTICHE

È necessario sottolineare che in tutti i pazienti affetti da LQTS deve essere evitato l'utilizzo di farmaci che prolunghino l'intervallo QT o che riducano i livelli sierici di potassio o magnesio. Un elenco di tali farmaci, costantemente aggiornato, si può trovare su www.crediblemeds.org¹³.

In uno studio condotto su oltre 100000 tracciati elettrocardiografici, ricavati da più di 40000 soggetti, l'utilizzo di un singolo agente in grado di prolungare l'intervallo QT ha incrementato il QTc di circa 11 msec, mentre l'utilizzo combinato di due agenti ha causato un ulteriore aumento di circa 3 msec rispetto alla somministrazione di un solo farmaco¹⁴.

Altrettanto importante è la correzione dei disturbi elettrolitici (ipomagnesemia, ipocalcemia ed ipopotassiemia), che possono insorgere, ad esempio, in caso di patologie metaboliche o gastroenteriche, oppure in concomitanza ad alcune terapie diuretiche.

Riguardo la terapia farmacologica della LQTS, essa si basa sull'utilizzo di **beta-bloccanti**, fra cui quelli dotati di maggiore efficacia sono risultati il propranololo ed il nadololo: quest'ultimo sembra essere l'agente di scelta, alla dose di 1-1,5 mg/kg/die (somministrato una volta al giorno nei soggetti con età superiore ai 12 anni, due volte al giorno negli individui più giovani)⁹.

L'utilizzo di beta-bloccanti è raccomandato in tutti i soggetti con diagnosi clinica di LQTS, anche se asintomatici, poiché tale approccio terapeutico è in grado di ridurre drasticamente la mortalità, dal 60% circa a meno del 2%.

Nei pazienti con genotipo LQT3, con QTc maggiore di 500 msec, può essere considerata una terapia additiva con bloccanti dei canali del sodio (mexiletina, flecainide o ranolazina) per accorciare l'intervallo QT. In particolare, è noto come la mexiletina sia in grado di migliorare i principali *outcomes* in questa sottoclasse di pazienti, riducendo significativamente l'intervallo QT, così come il numero medio di eventi aritmici per paziente ed il loro tasso su base annuale¹¹.

Il ricorso ad un defibrillatore-cardiovertitore impiantabile (ICD) è raccomandato:

- nei pazienti LQTS con anamnesi positiva per arresto cardiaco pregresso;
- in pazienti che hanno presentato una nuova sincope, nonostante il trattamento con beta-bloccanti a dosaggio massimale;
- in pazienti asintomatici con QT molto prolungato (QTc > 500 msec) che siano portatori di una mutazione patogena a carico dei tre geni principali.

Nei pazienti portatori di ICD che presentino una recidiva aritmica, oppure nei pazienti per i quali la terapia con beta-bloccanti o l'impianto di un ICD abbiano delle controindicazioni, può essere considerata l'esecuzione della **denervazione cardiaca simpatica di sinistra** (LCSD, *Left Cardiac Sympathetic Denervation*), che consiste nella rimozione dei gangli simpatici toracici da T1 a T4, i quali forniscono la maggior parte dell'innervazione simpatica cardiaca estrinseca ipsilaterale. Sulla base dell'ottimo rapporto rischio/beneficio, la LCSD può essere considerata, nei centri di riferimento opportunamente dotati di esperienza specifica, non soltanto nei pazienti con aritmie ventricolari recidivanti in corso di terapia con beta-bloccanti, ma anche nei pazienti asintomatici con valori prolungati di intervallo QTc, anche prima di impiantare un defibrillatore¹².

5. GESTIONE ANESTESIOLOGICA

5.1 Considerazioni generali

L'eterogeneità fisiopatologica della LQTS rende difficilmente prevedibile l'eventuale interazione tra i farmaci impiegati comunemente in anestesia, pertanto la sua presenza comporta, di per sé, un rischio anestesiológico ulteriormente aumentato.

Tra gli elementi fondamentali di un corretto approccio anestesiológico (**Tabella 3**) vi sono:

- Un'attenta valutazione preoperatoria, comprensiva di un'accurata anamnesi familiare e personale, nonché una valutazione cardiologica esaustiva.
- Particolare attenzione deve essere riservata alla premedicazione preoperatoria, al fine di ridurre lo stato di ansia del paziente, che potrebbe innescare degli eventi aritmici a causa di un'eccessiva stimolazione ortosimpatica.
- La pronta disponibilità di un defibrillatore ed un pacemaker inseribile per via endovenosa.
- La somministrazione perioperatoria di magnesio solfato, raccomandata come profilassi per la torsione di punta, al dosaggio di 30 mg/kg in bolo rapido (nell'arco di 2-3 minuti), seguito dall'infusione continua a 2-4 mg/h.
- Il mantenimento di una temperatura corporea superiore ai 36°C, in quanto l'ipotermia può prolungare il QT in virtù di un ritardo nel recupero dei canali del sodio inattivati.
- Il ricorso preferenziale a delle tecniche anestesiológicas locoregionali, ritenute vantaggiose perché in grado di diminuire lo stress e garantire un'analgesia efficace.
- L'attento monitoraggio multiparametrico nel periodo postoperatorio.

La preparazione preoperatoria dei pazienti deve essere realizzata in un ambiente tranquillo e confortevole, al fine di evitare stimoli scatenanti la torsione di punta. E' consigliata la premedicazione del soggetto: il midazolam è da considerarsi sicuro, perché non prolunga il QTc²³.

Devono essere prese le necessarie precauzioni per i pazienti con pacemaker o ICD; nello specifico, nei pazienti affetti da LQT3 e provvisti di un dispositivo impiantato, la stimolazione cardiaca può essere utile per prevenire la bradicardia, la quale può prolungare l'intervallo QT.

5.2 Valutazione preoperatoria

Fondamentale è un'anamnesi corretta e completa della sfera familiare, fisiologica, patologica prossima e remota, riservando particolare attenzione ad eventuali problematiche cardiologiche (ad esempio, pazienti portatori di ICD con o senza arresto cardiaco pregresso) ed anestesiológicas, potenzialmente insorte durante precedenti interventi chirurgici.

La necessità di consulenze specialistiche ed esami strumentali andrà valutata in relazione alle condizioni cliniche ed alla procedura da eseguire. Per quanto riguarda i pazienti pediatrici, è indispensabile la presenza di entrambi i genitori.

La terapia della LQTS con beta-bloccanti andrebbe proseguita anche in fase perioperatoria e postoperatoria, in primis somministrandone la dose abituale il mattino stesso della chirurgia.

Dal momento che una diminuzione dei principali elettroliti sierici può predisporre il tessuto miocardico ad un ritardo nella sua depolarizzazione, si dovrebbero dosare i livelli di calcio, potassio e magnesio nel sangue e, qualora fosse necessario, correggerli adeguatamente prima della procedura

5.3 Reazione a farmaci

Bisogna evitare il ricorso ad alcuni farmaci, utilizzati normalmente nel periodo perioperatorio, in grado di prolungare l'intervallo QT. È possibile apprezzarne diversi esempi nella **tabella 2**.

Il principio fondamentale è che, in corso di anestesia generale, si dovrà perseguire l'obiettivo di evitare la liberazione di catecolamine, limitando la risposta ortosimpatica ed il conseguente prolungamento dell'intervallo QT a stimoli quali, ad esempio, la laringoscopia.

A tal proposito:

- oppioidi come il fentanyl, il remifentanyl, l'alfentanil e la morfina sono stati utilizzati con successo durante l'induzione dell'anestesia;
- anche gli α_2 -agonisti, ad esempio la clonidina e la dexmedetomidina, possono sopprimere la risposta ortosimpatica all'intubazione tracheale senza modificare l'intervallo QT;
- al contrario, bisogna evitare l'utilizzo della ketamina a causa dell'effetto di stimolazione ortosimpatica con prolungamento dell'intervallo QT;
- il propofol è ritenuto sicuro ed è raccomandato nei pazienti con QT prolungato, dal momento che l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia mediante propofol può ridurre l'intervallo QT.

Si deve evitare il ricorso alla succinilcolina, poiché può prolungare l'intervallo QT e provocare una stimolazione vagale. Gli agenti miorilassanti come il rocuronio, il vecuronio ed il cisatracurio sono da considerarsi sicuri, perché non prolungano l'intervallo QTc.

L'associazione di agenti anticolinesterasici ed anticolinergici (neostigmina ed atropina) allunga l'intervallo QTc e sono state descritte aritmie dopo la loro somministrazione: questi farmaci devono essere adoperati con cautela, per evitare gravi variazioni della frequenza cardiaca.

5.4 Monitoraggio intraoperatorio

Nei pazienti affetti da LQTS, oltre alla valutazione in continuo dei parametri fisiologici basilari, devono essere monitorati tanto la profondità del piano anestesiológico, quanto la temperatura corporea, l'assetto emodinamico del paziente e la sua funzione neuromuscolare. Non bisogna dimenticare, inoltre, l'applicazione delle piastre del defibrillatore.

Eventuali ulteriori monitoraggi dovranno essere valutati in relazione al tipo di intervento.

Well Documented Association	Moderate Association/ Case Reports	Increased Potential Risk in Congenital QTS Patients*	Unclear Association† (at therapeutic doses)
CARDIAC			
Amiodarone	Flecainide	Dobutamine	Mexiletine
Bepidil	Moexipril/HCTZ	Dopamine	
Disopyramide	Nicardipine	Ephedrine	
Dofetilide	Isradipine	Epinephrine	
Ibutilide		Isoproterenol	
Procainamide		Midodrine	
Quinidine		Norepinephrine	
Sotalol		Phenylephrine	
ANTIMICROBIALS			
Clarithromycin	Azithromycin		Ampicillin
Erythromycin	Foscarnet		Ciprofloxacin
Grepafloxacin‡	Gatifloxacin		Fluconazole
Pentamidine	Levofloxacin		Itraconazole
Sparfloxacin‡	Moxifloxacin		Ketoconazole
	Telithromycin‡		TPM/SMX
PSYCHOTROPICS			
Chlorpromazine	Lithium		Amitriptyline**
Haloperidol	Quetiapine		Amoxapine
Mesoridazine	Risperidone		Clomipramine
Pimozide	Venlafaxine		Desipramine
Thioridazine	Ziprasidone		Doxepin
			Fluoxetine
			Galanthamine
			Imipramine
			Nortriptyline
			Paroxetine
			Protriptyline
			Sertraline
MISCELLANEOUS			
Arsenic trioxide	Amantadine	Albuterol	
Chlorpromazine	Astemizole‡	Cocaine	
Cisapride‡	Chloral Hydrate	Fenfluramine	
Domperidone‡	Dolasetron	Levalbuterol#	
Droperidol	Felbamate	Metoproterenol	
Halofantrine	Fosphenytoin	Phentermine	
Haloperidol	Granisetron	Phenylpropanolamine‡	
Levomethadyl	Indapamide	Probucol‡	
Mesoridazine	Octreotide	Pseudoephedrine	
Methadone	Ondansetron	Ritodrine	
Organophosphates§	Salmeterol	Terbutaline	
Pimozide	Tacrolimus		
Thioridazine	Terfenadine‡		
	Tamoxifen		
	Tizanidine		
	Voriconazole		

* These agents are in addition to those in the well documented and moderate risk associations lists, to be avoided in patients with congenital QTS. † Limited case reports available. ‡ Products which have been withdrawn from and/or not available on the United States market. § Onset may be delayed. || FDA black box warning. # Proposed risk, marketed with an advantage of decreased cardiac side effects. ** Prolongation seen in overdose.

Tabella 2. Farmaci in grado di prolungare il QT e/o di indurre torsioni di punta¹⁸

5.5 Gestione delle Vie Aeree, Agenti Alogenati e QT lungo

La gestione delle vie aeree nei pazienti con LQTS è la medesima che si attua per i pazienti sani: va evitato qualsiasi stimolo doloroso, così come un'eccessiva stimolazione simpatica, che potrebbe essere causa di un prolungamento dell'intervallo QT. A tale scopo, l'anestesia topica effettuata a livello delle corde vocali può essere utile.

Gli anestetici per inalazione allungano l'intervallo QT e le descrizioni sulla loro sicurezza sono contrastanti:

- l'anestetico alogenato che si è dimostrato più sicuro nei pazienti con LQTS è l'isoflurano, per il quale non sono state segnalate problematiche nell'utilizzo;
- riguardo all'induzione ed al mantenimento dell'anestesia con desflurano nella popolazione sana, è stato segnalato un allungamento immediato del QT;

- anche il sevoflurano né determina un importante prolungamento, sia nei casi di intervallo QT normale (pazienti adulti e pediatrici), sia nei soggetti pediatrici affetti da LQTS. In questi ultimi, se utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia, risulta in grado di indurre una significativa aritmia.

Il protossido d'azoto è stato associato ad effetti secondari in pazienti con LQTS, mentre i dati riguardanti i suoi effetti sulla conduzione cardiaca sono scarsi. Deve essere utilizzato con attenzione in ragione delle sue proprietà simpaticomimetiche. La manovra di Valsalva, allungando l'intervallo medio QT in volontari sani e nei pazienti con LQTS, suggerisce che è meglio evitare elevate pressioni positive delle vie aeree²¹.

5.6 Monitoraggio post-operatorio

La gestione post-operatoria dei pazienti con LQTS va eseguita in un ambiente tranquillo ed assume particolare rilevanza la gestione dell'analgesia.

Anche se alcuni antiemetici, come l'ondansetron, possono scatenare eventi cardiaci in pazienti con LQTS, non è accettabile trascurare gli eventuali episodi di PONV dei pazienti, ragion per cui possono essere tranquillamente somministrati altri agenti antiemetici, quali metoclopramide e desametasone.

Poiché le aritmie cardiache associate alla LQTS potrebbero svilupparsi anche nelle ore successive al termine dell'anestesia, si consiglia il monitoraggio dei parametri vitali e dell'ECG in continuo per le 36 ore successive all'intervento chirurgico.

6. CONCLUSIONI

Un'adeguata conoscenza della sindrome del QT lungo da parte del medico anestesista-rianimatore e dell'intera equipe medico/infermieristica risulta fondamentale al fine di poter svolgere attività chirurgiche col maggior grado di sicurezza possibile.

La LQTS determina alterazioni cardiovascolari associate ad un rischio anestesilogico aumentato, per cui andranno adottati tutti gli accorgimenti necessari a ridurre al massimo le complicanze.

Le tecniche di anestesia locoregionale ecoguidate ed accompagnate da analgesedazione modulabile sono preferibili rispetto all'anestesia generale, nei limiti della loro fattibilità.

Un attento monitoraggio multiparametrico sia intraoperatorio che postoperatorio, da effettuarsi indipendentemente dalla tecnica anestesilogica eseguita, consente di incrementare la gestione in sicurezza di questa sottoclasse di pazienti.

Preoperative	<p>Ensure therapeutic β-block continues</p> <p>Ensure normal K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}</p> <p>Avoid drugs that further prolong QT interval</p> <p>Continue genotype-directed therapy</p> <p>Prescribe anxiolytic premedication</p> <p>If symptomatic, consider pacing—liaise with cardiologist</p>
Perioperative	<p>If pacemaker/ICD <i>in situ</i>, check settings</p> <p>Pre-induction monitoring of >1 ECG lead</p> <p>Low threshold for intra-arterial monitoring</p> <p>Establish central venous access:</p> <ul style="list-style-type: none"> to facilitate emergency pacing to ensure adequate filling in face of β-block <p>Thiopental or propofol for induction</p> <p>Consider propofol maintenance</p> <p>Avoid halothane; all volatiles prolong QTc</p> <p>Vecuronium probably safe</p> <p>Cisatracurium theoretically attractive but no clinical experience</p> <p>Avoid reversal if possible</p> <p>Minimize sympathetic stimulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> topical LA/esmolol during laryngoscopy and intubation regional techniques where appropriate extubation during surgical anaesthesia/esmolol cover <p>Maintain normoxia, normocarbida, normothermia, and normoglycaemia</p> <p>Maintain normal serum K^+, Ca^{2+}, and Mg^{2+}</p>
Postoperative	<p>Continuous ECG monitoring</p> <p>Recovery in quiet environment</p> <p>Ensure maintenance of therapeutic β-block</p> <p>High dependency/intensive care unit monitoring</p> <p>Good analgesia</p>
Management of torsades de pointes	
(i)	<p>Treatment of sustained torsades de pointes</p> <p>DC cardioversion</p>
(ii)	<p>Treatment/prevention of short bursts of torsades de pointes</p> <p>Mg^{2+} 30 mg kg^{-1} i.v. bolus over 2–3 min, followed by infusion of 2–4 mg h^{-1}</p> <p>Repeat bolus after 15 min if bursts of torsades de pointes not suppressed</p> <p>Trans-venous pacing at 90–110 beats min^{-1}</p>

Tabella 3. Gestione anestesiológica dei pazienti con LQTS nota²²

BIBLIOGRAFIA

1. <https://af-ablation.org/patologie-aritmologiche/sindrome-del-qt-lungo-lqts/>
2. <https://emedicine.medscape.com/article/157826-overview>
3. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weiskamp L, Vincent GM, Garson A Jr, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991 Sep;84(3):1136-44.
4. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/patologie-cardiache-aritmogeniche/sindromi-dell-intervallo-qt-lungo>
5. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866e74
6. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A: The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89:378–90
7. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS: Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 88:782–784, 1993. doi: 10.1161/01.cir.88.2.782
8. Schwartz PJ, Crotti L: QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 124:2181–2184, 2011.
9. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, Triedman J, Van Hare GF, Gold MR. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1):e41-e44. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012.
10. Benatar A, Hill ID, Fraser CB, Human DG: The prolonged QT syndrome in childhood. *Case Reports*. *S Afr Med J* 1982; 62:139–41
11. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C, Priori SG Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 8;67(9):1053-1058. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.
12. <https://www.acsamedical.it/sindrome-del-qt-lungo-congenito/>
13. CredibleMeds. Search for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP). <https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch>
14. Heemskerk Charlotte PM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt Patricia MLA, Kuijper Aaf FM, van der Hoeven Ruud TM, Mantel-Teeuwisse AK, Becker ML. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;74(2):183-191.
15. Schwartz P, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:783-790
16. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8:122-130

17. Nagele P, Pal S, Brown F et al. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 117:321-328
18. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ. Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 2005; 102: 204-210 [PMID: 15618804 DOI:10.1097/00000542-200501000-00029]
19. Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, Lee JS, Shin CS, Park CH, Han DW. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia* 2008; 63: 1056-1060 [PMID: 18616522 DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05559.x]
20. 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 JA, Priori SG, 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 [PMID: 15851169 DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.04.021]
21. Mitsutake A, Takeshita A, Kuroiwa A, Nakamura M, Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation*. 1981; 63: 1029-1035
22. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003 Mar;90(3):349-66. doi: 10.1093/bja/aeg061.
23. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 577±83