

Clínica y genética en el síndrome de QT largo

Argelia Medeiros-Domingo^{a,c}, Pedro Iturralde-Torres^b y Michael J. Ackerman^c

^aUnidad de Biología Molecular y Medicina Genómica. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

^bInstituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

^cDepartamento de Medicina/Servicio de Enfermedades Cardiovasculares. Mayo Clinic College of Medicine. Rochester MN. Estados Unidos.

El síndrome de QT largo (SQTL) es una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente por una prolongación del intervalo QT. Predispone a muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo de *torsade de pointes*. A 11 años de la identificación de los principales canales afectados en esta enfermedad, se han descrito cientos de mutaciones distribuidas en hasta ahora 10 genes relacionados con el síndrome. El escrutinio genético realizado desde entonces ha mostrado que, si bien la forma grave de la enfermedad es esporádica, hay polimorfismos comunes en los genes relacionados con la enfermedad que pueden generar susceptibilidad individual al desarrollo de *torsade de pointes*, en particular con el uso de determinados fármacos; más aún, se han identificado polimorfismos con cualidades reguladoras que pueden exacerbar o silenciar la gravedad de una mutación. El entendimiento de los procesos moleculares de la enfermedad ha permitido optimizar el tratamiento y mejorar la supervivencia de los afectados, generando así una importante correlación genotipo-fenotipo-tratamiento. A pesar de los avances, una cuarta parte de los casos no tiene mutaciones en los genes descritos hasta el momento, por lo que el SQTL continúa siendo motivo de investigación. El presente artículo representa el análisis de los principales conceptos clínicos y genéticos desarrollados en los últimos años sobre esta singular enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de QT largo. Arritmias. Muerte súbita. Parada cardíaca. Síncope. Mutación genética. Torsade de pointes.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 675-82

La Dra. Medeiros recibe soporte económico de CONACyT y FUNSALUD.

Correspondencia: Dra. A. Medeiros Domingo.
Unidad de Biología Molecular. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga, 15. Tlalpan 14000 México DF.
Correo electrónico: argeliamed@yahoo.com

Clinical and Genetic Characteristics of Long QT Syndrome

Long QT syndrome (LQTS) is an arrhythmogenic ion channel disorder characterized by severely abnormal ventricular repolarization, which results in prolongation of the electrocardiographic QT interval. The condition is associated with sudden cardiac death due to malignant ventricular arrhythmias similar in form to the hallmark torsade de pointes. Eleven years after the identification of the principle cardiac channels involved in the condition, hundreds of mutations in, to date, 10 genes have been associated with the syndrome. Genetic investigations carried out up until the present have shown that, although the severe form of the disease is sporadic, there are a number of common polymorphisms in genes associated with the condition that may confer susceptibility to the development of torsade de pointes in some individuals, particularly when specific drugs are being administered. Moreover, some polymorphisms have been shown to have regulatory properties that either enhance or counteract a particular mutation's impact. Understanding of the molecular processes underlying the syndrome has enabled treatment to be optimized and has led to better survival among sufferers, thereby demonstrating a key correspondence between genotype, phenotype and therapy. Despite these developments, a quarter of patients do not have mutations in the genes identified to date. Consequently, LQTS continues to be an area of active research. This article contains a summary of the main clinical and genetic developments concerning the syndrome that have taken place during the last decade.

Key words: Long QT syndrome. Arrhythmias. Sudden death. Cardiac arrest. Syncope. Gene mutation. Torsade de pointes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) se caracteriza por una grave alteración en la repolarización ventricular traducida en el electrocardiograma (ECG) por un alargamiento en el intervalo QT que predispone a arrit-

ABREVIATURAS

AV: auriculoventricular.
 DAI: desfibrilador automático implantable.
 ECG: electrocardiograma.
 QTc: QT corregido por frecuencia.
 SAT: síndrome de Andersen-Tawil.
 SQTl: síndrome de QT largo.

mias ventriculares malignas —*torsade de pointes*— y muerte súbita. Fue descrito clínica y electrocardiográficamente en 1957¹ por Anton Jervell y Fred Lange Nielsen, quienes publicaron sus estudios en una familia de progenitores no consanguíneos con 6 hijos, 4 de los cuales tenían sordera congénita y episodios sincopales, y 3 de ellos tuvieron muerte súbita. El ECG de los casos mostraba un intervalo QT inusualmente largo. Ambos progenitores estaban asintomáticos, tenían un ECG normal y no presentaban problemas de audición. En 1964, Romano y Ward publicaron de forma independiente un síndrome cardíaco familiar caracterizado por síncope recurrente, antecedente familiar de muerte súbita y prolongación del intervalo QT sin sordera neuronal². Los estudios genéticos posteriores mostraron que el síndrome descrito por Jervell y Lange Nielsen, que se acompaña de sordera neuronal congénita, corresponde a mutaciones homocigotas, con un fenotipo muy grave y alto riesgo de muerte súbita. Por otro lado, el síndrome conocido como Romano-Ward corresponde a mutaciones generalmente heterocigotas, los pacientes no presentan trastornos en la audición y la gravedad de la enfermedad es muy variable. Después de casi medio siglo, en 1995^{3,4} se describieron los principales genes asociados con la enfermedad y el SQTl se reconoció por primera vez como una canalopatía cardíaca; fue la primera en ser descrita como tal y es, quizá, la canalopatía arritmogénica mejor estudiada hasta el momento. El cuadro clínico es muy variable: el paciente puede cursar asintomático, presentar síncope recurrente, crisis convulsivas o muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad. Inicialmente se catalogó como un trastorno raro y, en efecto, la presentación grave de la enfermedad es esporádica, pero la incidencia de las mutaciones se estima en 1/3.000-5.000 casos⁵, cerca del 32% de los portadores asintomáticos puede tener un QT corregido por frecuencia (QTc) en los límites normales, transmiten la enfermedad a un 50% de su descendencia, son más susceptibles a desarrollar arritmias malignas comparados con el resto de la población y hasta un 20% puede volverse sintomático⁶.

El SQTl presenta gran heterogeneidad genética y se han identificado ya más de 500 mutaciones distribuidas hasta ahora en 10 genes: *KCNQ1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *ANKB*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *CAV3* y

SCN4B. A pesar de los avances en la materia, un 25-30% de los pacientes permanece sin diagnóstico genético^{7,8}. Es una enfermedad de presentación principalmente monogénica⁶; las variedades poligénicas o compuestas suelen dar un fenotipo más grave. La penetrancia —casos que tienen la mutación y el fenotipo— oscila entre el 25 y 90%⁹ y con menos frecuencia puede haber variaciones en la expresividad de la enfermedad —diversos fenotipos que puede dar una misma mutación.

Los estudios genéticos moleculares desarrollados en los últimos 11 años han permitido realizar una importante correlación genotipo-fenotipo y orientar así el tratamiento; también se han hecho interesantes observaciones en cuanto a susceptibilidad individual a desarrollar arritmias al estudiar los efectos de polimorfismos no sinónimos frecuentes en la población, lo que ha motivado gran interés, sobre todo en el área de la farmacogenómica.

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE QT LARGO

Conceptos generales

La clasificación utilizada en el pasado se basa en la presentación homocigota o heterocigota de la enfermedad, que dan lugar a los síndromes de Jervell-Lange-Nielsen (con sordera) y Romano Ward (sin sordera), respectivamente. La clasificación actual enfatiza los hallazgos genéticos, como se ilustra en la tabla 1. En 1995-1996 se describieron los 3 principales genes asociados con la enfermedad. Codifican para unidades formadoras del poro de los canales de potasio I_{Ks} e I_{Kr} y de sodio Nav 1,5; explican cerca del 65% de los casos. Si bien en los años subsecuentes se han añadido 7 genes más a la lista, éstos explican tan sólo cerca del 5% de los casos.

Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas de transportar iones a través de la membrana celular; los canales implicados en el SQTl son selectivos o especializados en el transporte de un solo ion y dependientes de voltaje, es decir, su activación ocurre a determinado voltaje intracelular (varía según el subtipo de canal). Los fenómenos eléctricos y contráctiles que suceden en el cardiomiocito son controlados por estas estructuras. Los canales iónicos forman complejos macromoleculares; hay una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan (fig. 1). La afección en la función de un canal en el SQTl se puede dar en estos 2 sitios: en la proteína principal o en las proteínas reguladoras (tabla 1). La afección en la unidad formadora del poro, conocida como alfa, genera los 3 subtipos más comunes de SQTl: SQTl1 (afección en el canal de potasio I_{Ks}), SQTl2 (afección en el canal de potasio I_{Kr}) y SQTl3 (afección en el canal de sodio). Al ser los más frecuentes, han sido mejor caracterizados clínicamente y ge-

TABLA 1. Genes involucrados en el síndrome de QT largo

Tipo	Locus	Gen	Proteína	Corriente	Efecto	Frecuencia (%)
Romano-Ward (autosómico dominante)						
SQTL1	11p15.5	<i>KCNQ1/KVLQT1</i>	Principal, subunidad α I_{Ks}	K	↓	30-35
SQTL2	7q35-36	<i>KCNH2/HERG</i>	Principal, subunidad α I_{Kr}	K	↓	25-30
SQTL3	3p21-p24	<i>SCN5A</i>	Principal, subunidad α I_{Na}	I_{Na}	↑	5-10
SQTL4	4q25-q27	<i>ANKB</i>	Accesoria, anquirina- β	Na/Ca	↑	< 1
SQTL5	21q22.1	<i>KCNE1/minK</i>	Accesoria, subunidad β I_{Ks}	K	↓	< 1
SQTL6	21q22.1	<i>KCNE2/MiRP1</i>	Accesoria, subunidad β I_{Kr}	K	↓	< 1
SQTL7 ^a	17q23	<i>KCNJ8</i>	Principal, subunidad α Kir 2.1	K	↓	< 1
SQTL8 ^b	12p13.3	<i>CACNA1</i>	Principal, subunidad α $Ca_v1.2$	Ca tipo L	↑	< 1
SQTL9	3p25	<i>CAV3</i>	Accesoria, caveolina 3	Na	↑	< 1
SQTL10	11q23	<i>SCN4B</i>	Accesoria, subunidad β_4 I_{Na}	Na	↑	< 1
Jervell-Lange-Nielsen (autosómico recesivo)						
JLN1	11p15.5	<i>KCNQ1/KVLQT1</i>	Principal, subunidad α I_{Ks}	K	↓	> 90,5
JLN2	21q22.1	<i>KCNE1/minK</i>	Accesoria, subunidad β I_{Ks}	K	↓	< 0,5

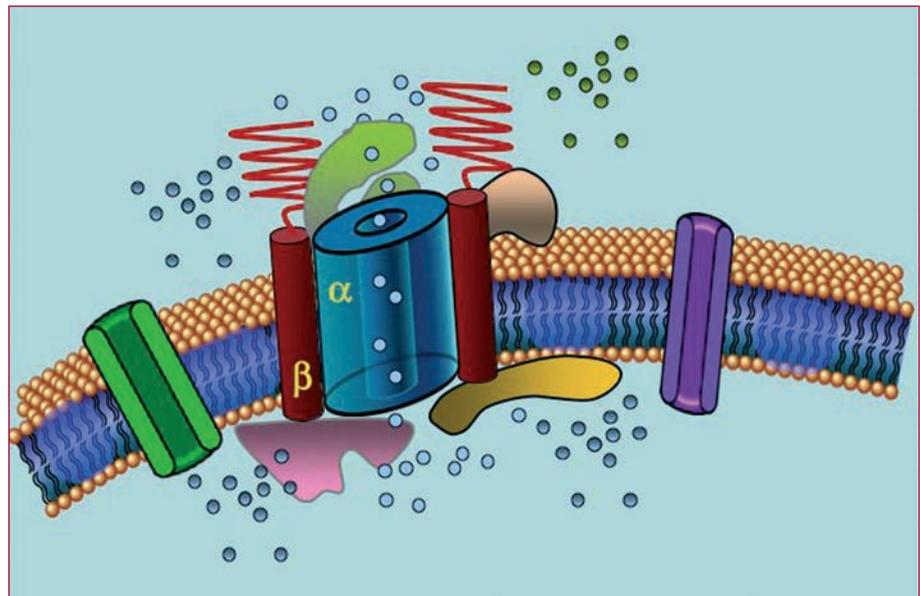
^aSíndrome de Andersen-Tawil.^bSíndrome de Timothy.

Fig. 1. Representación esquemática del complejo macromolecular. Los canales iónicos son proteínas transmembranales (α) reguladas por diversas proteínas, una de ellas es la llamada subunidad β .

néticamente. En la figura 2 se describe la correlación fenotipo-genotipo de estas 3 principales formas. El síndrome llamado Jervell-Lange-Nielsen corresponde en la actualidad a las variedades de SQTL 1 y 5. De manera característica, los pacientes cursan con sordera congénita y tienen mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas que afectan a la corriente I_{Ks} . El síndrome de Romano Ward abarca desde la variedad SQTL 1 hasta la 10 y no cursa con sordera.

Síndrome de QT largo tipo 1 (SQTL1)

Los pacientes con SQTL1 suelen presentar episodios de arritmia ventricular al realizar ejercicio o al estimular el simpático (68%)¹⁰; la natación se ha descrito como un

deporte disparador de arritmias en el SQTL1¹¹. La penetrancia en este subtipo es cercana al 62%. Con frecuencia estos pacientes presentan una onda T de base ancha, con una duración muy prolongada^{12,13} (fig. 2).

Es el subtipo más frecuente y explica 30-35% de los casos. El gen afectado es el *KvLQT1* (o *KCNQ1*), localizado en el cromosoma 11 (11p15.5), codifica la subunidad α , del canal de potasio I_{Ks} . El potencial de acción se prolonga por una disminución de la corriente saliente de K^+ durante fase 3 del potencial de acción.

Síndrome de QT largo tipo 2 (SQTL2)

Los pacientes con SQTL2 suelen presentar arritmias ventriculares en respuesta al estrés emocional

Tipo	Corriente	Efecto funcional	Frecuencia entre los SQTL	ECG ^{12,13}	Desencadenante de evento cardíaco letal ¹⁰	Penetrancia*
SQTL1	Potasio	↓	30-35%		Ejercicio (68%) Emociones (14%) Sueño, descanso (9%) Otros (19%)	62%
SQTL2	Potasio	↓	25-30%		Ejercicio (29%) Emociones (49%) Sueño, descanso (22%)	75%
SQTL3	Sodio	↑	5-10%		Ejercicio (4%) Emociones (12%) Sueño, descanso (64%) Otros (20%)	90%

Fig. 2. Correlación genotipo-fenotipo en los síndromes de QT largo más frecuentes.
*Se refiere a los casos que tienen la mutación y manifiestan el fenotipo.

(49%) o estímulos auditivos súbitos —por ejemplo, al reloj despertador— y con menos frecuencia durante el sueño (22%) o el ejercicio (29%)¹⁰. Este subtipo es particularmente susceptible a presentar arritmias en el período posparto¹⁴. La penetrancia estimada es del 79% y significa que hasta un 20% de los casos pueden tener un ECG no diagnóstico. En el SQTL2, la onda T suele ser de baja amplitud, bífida, con muescas^{12,13} (fig. 2). El gen afectado es el *KCNH2* o *HERG*, localizado en el cromosoma 7 (7q35-36), el cual codifica la subunidad α del canal de potasio I_{Kr} ; explica 25-30% de los casos. La disfunción de este canal disminuye la corriente saliente de K^+ durante la fase 3 del potencial de acción, prolongando su duración.

Síndrome de QT largo tipo 3 (SQTL3)

Los casos con SQTL3 tienen un riesgo mayor de presentar arritmias malignas durante el reposo (sueño) o bradicardia¹⁵. La penetrancia de las mutaciones en el gen *SCN5A* es cercana al 90%. El ECG en el SQTL3 suele mostrar onda T acuminada, de aparición tardía, que deja observar con claridad el alargamiento del segmento ST^{12,13} (fig. 2). Estos pacientes suelen ser menos sintomáticos que los casos con SQTL1 o SQTL2, pero los eventos son característicamente más letales.

El gen afectado en el SQTL3 es el *SCN5A*, que codifica para la subunidad α del canal de sodio $Na_v1.5$ (fig. 1), localizado en el cromosoma 3 (3p21-24); es causante de la enfermedad en el 5-10% de los casos. La inactivación defectuosa del canal permite la entrada sostenida de Na^+ durante la fase 2 del potencial de acción y prolonga su duración.

Síndrome de QT largo tipo 4 (SQTL4)

Es una variedad rara y explica cerca del 1% de los casos. Condiciona un SQTL muy atípico con un gran espectro de arritmias que incluyen taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, fibrilación auricular, trastornos en la conducción intraventricular, disfunción del nódulo sinusal y bradicardia¹⁶⁻¹⁸; con frecuencia, los casos tienen incluso el QTc en los límites normales. El gen afectado es el *ANKB*, localizado en el cromosoma 4 (4q25-27), el cual codifica la síntesis de anquirina- β , una proteína estructural que vincula proteínas de la membrana del cardiomiocito con proteínas del citoesqueleto. Estas proteínas son: la bomba Na/K ATP-asa, el intercambiador Na/Ca y el receptor a inositol trifosfato ($InsP_3R$). Las mutaciones que causan pérdida de la función de anquirina- β resultan en un incremento de la concentración de calcio intracelular, así como en una alteración en la expresión de N/K ATP-asa y en el intercambiador Na/Ca. La elevación de las concentraciones de calcio da lugar a posdespolarizaciones tempranas y tardías. De esta manera, las arritmias ventriculares observadas en las mutaciones del gen de anquirina- β se deben a despolarizaciones espontáneas generalmente en respuesta a la estimulación catecolaminérgica.

Síndrome de QT largo tipo 5 (SQTL5)

Está condicionado por cambios de secuencia del gen *KCNE1* localizado en el cromosoma 21 (21q22.1-p22)¹⁹. Codifica la síntesis de la subunidad β del canal I_{Ks} , conocida también como subunidad minK que regula al canal I_{Ks} . Explica menos del 1% de los casos.

Síndrome de QT largo tipo 6 (SQTL6)

El gen afectado es el *KCNE2* localizado en el cromosoma 21 (21q22.1)²⁰. Codifica la subunidad β del canal de potasio, conocida también como subunidad MiRP1, que regula al canal I_{Kr} . Explica menos del 1% de los casos.

Síndrome de QT largo tipo 7 o Andersen-Tawil (SQTL7)

Los hallazgos dismórficos y las alteraciones electrocardiográficas de este síndrome fueron descritos por primera vez en 1971 por el Dr. Andersen²¹ y recapitulados en 1994 por el Dr. Tawil²², pero la descripción genético-molecular se publicó apenas en el año 2001²³. El ahora conocido síndrome de Andersen-Tawil (SAT) es una alteración autosómica dominante que se caracteriza por parálisis periódica, desarrollo esquelético anormal, arritmias ventriculares del tipo de la extrasistolia ventricular frecuente con susceptibilidad particular a desarrollar fibrilación ventricular, sobre todo en el sexo femenino. Los trastornos del ritmo descritos en el SAT son: extrasístoles ventriculares (41%), taquicardia ventricular polimórfica no sostenida (23%), taquicardia ventricular bidireccional (68%) y *torsades de pointes* (3%)²⁴. Algunos de los rasgos dismórficos observados incluyen: estatura corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, implantación baja de orejas, micrognatia y frente amplia. La expresividad de la enfermedad es variable, lo que complica el diagnóstico oportuno^{23,25}. El 70% de los casos se explica por mutaciones en el gen *KCNJ2* localizado en el cromosoma 17 (17q23) que codifica la síntesis del canal rectificador de potasio Kir 2,1; este canal participa en la fase 4 del potencial de acción. Varios autores cuestionan la inclusión de este gen dentro del grupo causal de SQTL, pues el intervalo QTc en este síndrome se encuentra ligeramente prolongado o incluso normal, pero la onda U suele ser prominente, lo que ha dado lugar a la sobrevaloración del intervalo QT. El lector encontrará que algunos autores proponen que las mutaciones en *KCNJ2* generan el SAT1 y no el SQTL7²⁴.

Síndrome de QT largo tipo 8 (SQTL8)

Resulta de mutaciones en el gen *CACNA1* que codifica el canal de calcio tipo L $Ca_v1.2$, localizado en el cromosoma 12 (12p13.3). Ocasiona el síndrome de Timothy²⁶, caracterizado por malformaciones cardíacas, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, trastornos cognitivos incluido el autismo, fusiones interdigitales y QT largo que predispone a arritmias cardíacas y muerte súbita²⁷. Explica menos del 0,5% de los casos.

Síndrome de QT largo tipo 9 (SQTL9)

Esta variedad resulta de mutaciones en el gen *CAV3*, localizado en el cromosoma 3 (3p25), que codifica la

síntesis de caveolina 3. La caveola es una invaginación de la membrana plasmática implicada en la endocitosis, la homeostasis de lípidos y la transducción de señales. Un importante componente de esta estructura es la caveolina, de la cual se conocen 3 subtipos; el subtipo 3 es específico de músculo esquelético y cardíaco. Algunos canales iónicos se colocan en la caveola, incluida la isoforma cardíaca de canal de sodio Nav1.5; recientemente se describieron diversas mutaciones en esta proteína que alteran las propiedades biofísicas del canal de sodio Nav1,5 in vitro, generando un fenotipo similar al observado en el SQTL3²⁸. Se estima que explica < 1% de los casos.

Síndrome de QT largo tipo 10 (SQTL10)

Esta variedad fue notificada en un caso muy grave con un QTc > 600 ms, bradicardia fetal y bloqueo auriculoventricular (AV) 2 x 1. Resulta de mutaciones en el gen *SCN4B*, localizado en el cromosoma 11 (11q23) que codifica para la subunidad β_4 de canal de sodio. Se han descrito 4 distintos subtipos de subunidades β que interactúan y regulan las diversas isoformas de canal de sodio, pero sólo el subtipo 4 se ha asociado hasta ahora con arritmogénesis²⁹. La incidencia de mutaciones en este gen no ha sido explorada, pero se estima < 1%.

Mutaciones de la variedad Jervell-Lange-Nielsen

Esta grave forma de SQTL está causada por mutaciones homocigotas³⁰ o heterocigotas compuestas en los genes *KCNQ1* y/o *KCNE1* que codifican la corriente I_{Ks} , es decir, se trata de una variedad muy grave de las formas SQTL1 o SQTL5. Se asocia de manera característica con sordera congénita. Los pacientes suelen tener un QTc > 500 ms, síncope recurrente y alto riesgo de muerte súbita. Los progenitores de los pacientes con esta variedad son generalmente heterocigotos y manifiestan una enfermedad menos grave, o incluso pueden ser asintomáticos³¹.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE QT LARGO

Índice de puntuación de Schwartz

En 1985, Schwartz et al³² publicaron los criterios diagnósticos para el SQTL, modificados en 1993, que representan una importante guía en la evaluación inicial de los casos potenciales. Utilizan una puntuación del 1 al 9 según la historia familiar y los hallazgos clínicos y electrocardiográficos. Si el índice de puntuación es ≤ 1 , la probabilidad de presentar la enfermedad es baja, si es 2-3 la probabilidad es intermedia, y si ≥ 4 , es alta (tabla 2).

TABLA 2. Puntuación de Schwartz para el diagnóstico del síndrome de QT largo (1993)

Variable	Puntos
Electrocardiograma	
QTc ms ^a ≥ 480	3
460-470	2
450 (varones)	1
Torsades de pointes	2
Alternancia en onda T	1
Muecas onda T 3 derivaciones	1
Bradicardia ^b	0,5
Historia clínica	
Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar ^c	
Familiares con SQTL confirmado ^d	1
Muerte súbita inexplicada en familiares de primera línea < 30 años	0,5

^aQTc calculado con la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).
^bFrecuencia cardíaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.
^cEl mismo familiar no debe considerarse en ambos.
^dPuntuación Schwartz ≥ 4: < 1 punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos: alta probabilidad.

Diagnóstico prenatal de síndrome de QT largo

La bradicardia fetal puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas del SQTL. En series retrospectivas se ha documentado que hasta un 70% de los pacientes diagnosticados en la infancia tiene este antecedente, que suele ir acompañado de hidrops fetalis³³. La evaluación de la repolarización cardíaca fetal entre las semanas 14 y 39 es un método útil para el diagnóstico oportuno del SQTL³⁴.

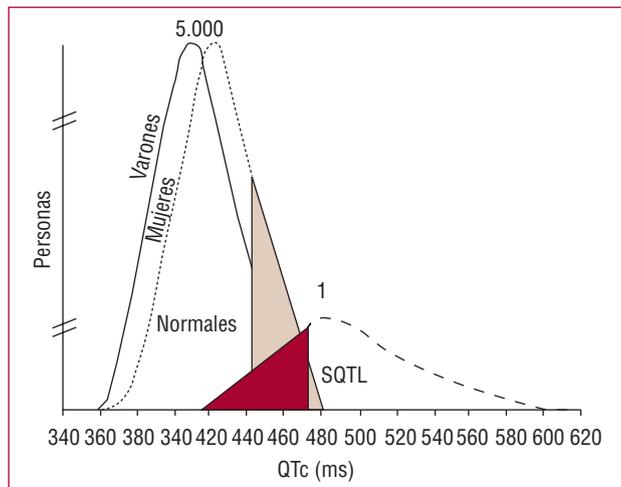


Fig. 3. Modelo de distribución de intervalo QT corregido por frecuencia (QTc) en pacientes con mutaciones en *KVLQT1*, *HERG*, or *SCN5A* y sus familiares no afectados. La curva de la izquierda describe la distribución de los no afectados y la de la derecha la de los afectados.

Mosaicismos gonadales para SQTL se han asociado con pérdidas fetales recurrentes durante el tercer trimestre del embarazo³⁵. Si la sospecha de la enfermedad es muy alta, la amniocentesis a partir de las 16 semanas de gestación puede ser de utilidad para el diagnóstico, que resulta sencillo cuando alguno de los progenitores es conocido como portador de una mutación determinada³⁶.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE QT LARGO

Historia clínica

Los antecedentes familiares y/o personales de muerte súbita son de crucial importancia, tanto para el diagnóstico del SQTL como para la estratificación de riesgo. Asimismo, los factores precipitantes y el contexto del síncope pueden señalarnos el subtipo de SQTL. En la valoración inicial de un caso sospechoso se debe descartar el uso de fármacos que pudieran prolongar el intervalo QT.

Intervalo QT: ¿cuánto es lo normal?

El intervalo QT se debe medir de manera preferente en las derivaciones II o V5³⁷, donde se ha documentado que tiene mayor poder predictivo³⁸. Traduce la duración de la repolarización ventricular y se mide desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. Convencionalmente, se utiliza la fórmula de Bazett³⁹ para corregir la duración del intervalo de acuerdo con la frecuencia cardíaca ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, expresado en segundos). Si bien la medición de este intervalo parece sencilla, en un estudio multicéntrico realizado por Viskin et al⁴⁰, menos del 40% de los médicos no cardiólogos, menos del 50% de los cardiólogos y más del 80% de los arritmiólogos supieron medirlo correctamente. Es aconsejable que el médico realice una medición manual y no confiar en las mediciones automatizadas que, si bien son útiles para otros intervalos, suelen ser imprecisas en el cálculo del intervalo QT. Es un intervalo dinámico y los límites normales dependen de varios factores. Si bien se ha considerado anormal un intervalo QTc ≥ 440 ms en los varones y ≥ 460 ms en las mujeres, en este rango podemos encontrar tanto a portadores de mutaciones como a sujetos sanos (fig. 3). Vincent et al⁴¹ demostraron que, en familias con SQTL1, ningún caso con genotipo positivo tuvo un QTc < 410 ms y ninguno con genotipo negativo tuvo un QTc > 470 ms. Monnig et al³⁸ mostraron recientemente que un QTc > 440 ms es eficaz para detectar a pacientes con mutaciones asociadas SQTL, un QTc > 470 ms es útil para detectar a pacientes en riesgo de desarrollar síntomas, y un QTc > 500 ms se encontró en pacientes sintomáticos en tratamiento.

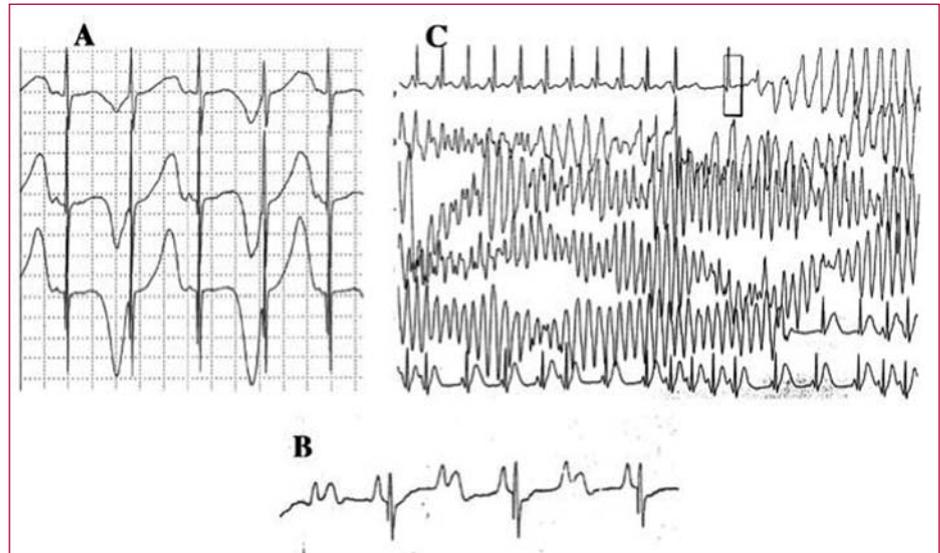


Fig. 4. Alteraciones electrocardiográficas en el síndrome del QT largo. A: alternancia eléctrica de la onda T. B: bloqueo auriculoventricular 2:1. C: *torsade de pointes* autolimitada.

Otras alteraciones electrocardiográficas asociadas al síndrome de QT largo

Los pacientes con SQTl pueden presentar múltiples alteraciones en la onda T: alternancia en la polaridad, apariencia bifásica, variaciones en la amplitud, muescas, entre otras⁴². La alternancia de la onda T (fig. 4A) se define como la variación latido a latido de la amplitud, la morfología y la polaridad de la onda T en ritmo sinusal, sin variaciones en el complejo QRS. Constituye un indicador de inestabilidad eléctrica⁴³, refleja dispersión regional en la repolarización ventricular y en ocasiones precede a la fibrilación ventricular⁴⁴.

Los pacientes con SQTl pueden cursar con signos de disfunción del nódulo sinusal, bradicardia y/o pausas⁴⁵. Los subtipos SQTl1 y SQTl3, particularmente este último, presentan con frecuencia bradicardia sinusal⁴⁶, mientras el SQTl4 se ha asociado con disfunción del nódulo sinusal¹⁸.

Desde las décadas de 1970-1980 se observó la coexistencia de trastornos en la conducción AV con el SQTl⁴⁷ (fig. 4B). El bloqueo AV 2:1 es una manifestación infrecuente pero de mal pronóstico, que puede presentarse desde la etapa fetal en forma de bradicardia persistente. La incidencia ha sido comunicada en el 4-5%⁴⁸ y se asocia con una alta mortalidad a pesar del tratamiento con bloqueadores beta y/o marcapasos^{49,50}. Este fenómeno puede explicarse por la exagerada duración del potencial de acción. Al alargarse el período refractario ventricular, el siguiente impulso procedente de la actividad sinusal es bloqueado por encontrar a los ventrículos aún en período refractario. Esta alteración parece ser particular del SQTl, pues el período refractario ventricular es mayor que en el sistema de conducción AV⁵¹. El complejo QRS es usualmente angosto y el bloqueo se ha localizado en la zona infrahisiana^{46,51,52}, pero el sitio de bloqueo podría de-

pende del genotipo. Hasta el momento, 4 genes han sido relacionados a bloqueo 2:1 en el contexto de SQTl: *HERG*(SQTl2)^{53,54}, *SCN5A*(SQTl3)⁵², *CACNAI*(SQTl8)²⁶ y *SCN4B*(SQTl10)⁵⁵.

La arritmia ventricular característica del SQTl es la conocida *torsade de pointes* (fig. 4C). Se presenta cuando el intervalo QT se prolonga, independientemente de la etiología. Es una taquicardia ventricular polimórfica por reentrada, caracterizada electrocardiográficamente por un giro continuo del eje del QRS sobre una línea imaginaria. Suele estar precedida de una pausa seguida de una extrasístole —intervalo RR «corto-largo-corto»—, como se muestra en la figura⁵⁶⁻⁵⁸. Puede culminar en fibrilación ventricular y muerte súbita. Si esto no sucede, el paciente puede experimentar sólo un síncope o incluso, si el episodio es breve, puede pasar desapercibido.

Holter

El estudio Holter permite una valoración amplia y dinámica del intervalo QT; en ocasiones pueden registrarse episodios espontáneos de arritmia ventricular asintomática, así como posibles episodios de disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV.

Prueba de esfuerzo

Los pacientes con SQTl no suelen alcanzar la frecuencia máxima esperada calculada para la edad. Asimismo, el intervalo QT al esfuerzo puede tener un comportamiento paradójico, alargándose en lugar de acortarse^{59,60}. El comportamiento electrocardiográfico durante la prueba de esfuerzo será diferente según el subtipo SQTl. Los pacientes con SQTl1, además de no llegar a la frecuencia cardíaca máxima calculada para la edad, con frecuencia

alargan el intervalo QT, mientras que los que tienen un SQT2 suelen alcanzar la frecuencia cardíaca esperada y prolongar sólo discretamente el intervalo QT, o incluso no prolongarlo^{61,62}. Los pacientes con SQT3 tienen, en general, una respuesta fisiológica al ejercicio, esto es, un acortamiento normal del intervalo QT⁶³. Este estudio también puede ser útil para valorar la respuesta al tratamiento y estratificar el riesgo en los casos asintomáticos o que presentan dudas acerca de los factores precipitantes de las arritmias.

Tamizaje genético

El estudio genético en el SQT ha sido limitado en los últimos años a laboratorios de investigación; sin embargo, la información derivada de éste es de gran utilidad en el tratamiento de los enfermos, en particular en los casos de alto riesgo. La principal aplicación es, quizá, el consejo genético, pero también tiene importantes implicaciones en el tratamiento, que puede orientarse según el canal afectado. La localización precisa de una mutación dada puede otorgar información adicional en cuanto a la evaluación del riesgo. Las mutaciones en la región transmembranal de *KCNQ1* (I_{Ks}) tienen mayor probabilidad de presentar eventos arrítmicos que las mutaciones en la región C-terminal⁶⁴, así como las mutaciones en la región del poro de *KCNH2* o *HERG*⁶⁵ comparadas con mutaciones en la región N o C-terminal⁶⁶.

El escrutinio inicial quizá se pueda limitar a los genes *KCNQ1*, *HERG* y *SCN5A*, con posibilidad de encontrar mutaciones en un 65% de los casos; en caso de obtener resultados negativos se puede ampliar el tamizaje a los genes *KCNE1*, *KCNE2*, *ANKB*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *CAV3* y *SCN4B*, lo que permitirá incrementar la posibilidad de resultados positivos en un 5-10%.

Tamizaje genético post mortem

Interesante ha sido el hallazgo de mutaciones en genes que condicionan SQT en casos de niños con muerte súbita infantil y en casos de muerte súbita inexplicable en el adulto joven.

El estudio genético post mortem en pacientes con muerte súbita y autopsia negativa ha mostrado mutaciones que condicionan SQT en porcentajes variables⁶⁷⁻⁶⁹ cercanos al 10% en la muerte súbita infantil y al 35% en la muerte súbita del adulto joven⁷⁰⁻⁷². Sobre la base de estos resultados, se ha propuesto realizar un ECG sistemático en todos los neonatos^{73,74}.

El estudio genético post mortem, también conocido en la literatura científica como «autopsia molecular», además de tener repercusiones legales, tiene importantes implicaciones en los familiares de los casos que pudieran estar afectados sin saberlo.

Polimorfismos reguladores

Se han descrito diversos polimorfismos frecuentes en la población, distribuidos en prácticamente todos los genes asociados al SQT. Si bien estos cambios no son aparentemente patogénicos, algunos pueden tener los siguientes efectos⁷⁵⁻⁷⁸:

1. Generar susceptibilidad individual para desarrollar arritmias.
2. Favorecer el efecto patogénico de otro cambio no sinónimo.
3. Disminuir el efecto patogénico de otro cambio no sinónimo.

Como el polimorfismo K897T en *KCNH2* (*HERG*), con una frecuencia en la población de hasta un 15%, que no sólo se ha asociado con susceptibilidad a determinados fármacos⁷⁹, también favorece el efecto patogénico de mutaciones en el mismo gen⁷⁸. Otro ejemplo es el polimorfismo S1103Y en el gen *SCN5A* encontrado principalmente en la población de raza negra, con una incidencia cercana al 13% y asociado con un incremento en el riesgo de muerte súbita infantil⁸⁰.

Interesante también ha sido la descripción de dos sitios de procesamiento alternativo en el producto del gen *SCN5A* que codifica la isoforma de canal de sodio cardíaco Nav1,5 en el ser humano, que genera 2 tipos de canales de sodio: uno con 2.016 aminoácidos que contiene una glutamina en la posición 1077 (Q1077), y otro con 2.015 aminoácidos que carece de esta glutamina (Q1077del). Transcritos de estos 2 procesamientos alternativos están presentes en un mismo corazón humano a razón de 2:1 y diversos polimorfismos frecuentes tendrán un efecto distinto en la función del canal dependiendo del contexto Q1077 o Q1077del. Esto se demostró inicialmente con el polimorfismo H558R de *SCN5A*, presente hasta en un 30% de la población; al expresar H558R en el contexto de Q1077 se observó una profunda disminución de la corriente iónica⁸¹. Un efecto similar se documentó con el polimorfismo S524Y⁸². Estos hallazgos han dado elementos para explicar la variabilidad de la gravedad de la enfermedad, así como los distintos fenotipos de una misma mutación observados en algunas familias⁷⁷.

Prueba farmacológica con adrenalina

La prueba farmacológica con adrenalina en dosis bajas es una alternativa útil y segura para desenmascarar los casos sospechosos de SQT con un QTc límite. Es particularmente eficaz para detectar formas asintomáticas de SQT1, con una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 86%; un valor predictivo positivo del 76% y un valor predictivo negativo del 96%. Puede ser útil también en el diagnóstico del SQT2, con menor sensibilidad y especificidad. No es útil para el

SQTL3 u otras formas de SQTL. En condiciones normales, la estimulación simpática induce la fosforilación del canal de potasio I_{Ks} , optimizando su función y dando lugar a un acortamiento del potencial de acción. En pacientes con SQTL, en particular el tipo 1, se observa una respuesta paradójica a la administración de dosis bajas de adrenalina (0,025-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) que alargan el intervalo QT más de 30 ms⁸³⁻⁸⁶.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT Y TORSADE DE POINTES INDUCIDA POR FÁRMACOS

Gran variedad de fármacos utilizados en diversas especialidades médicas pueden ocasionar el alargamiento del intervalo QT de forma iatrogénica. Incluso, algunos medicamentos han sido retirados del mercado por este indeseable efecto (p. ej., el astemizol y la cisaprida, entre otros; para mayor detalles consultar el portal de internet www.qtdrugs.org)^{87,88}.

Las arritmias ventriculares secundarias a fármacos no antiarrítmicos se presentan en menos de un caso por cada 10.000-100.000 expuestos. Considerando que los estudios clínicos incluyen entre 2.000 y 3.000 sujetos, es fácil que este indeseable y fatal efecto secundario escape a la detección como un efecto adverso en la fase clínica del desarrollo de fármacos⁸⁹. Este punto ha generado enorme interés en lo que se refiere a aspectos de seguridad en el estudio y la generación de nuevos fármacos.

Los factores relacionados con la susceptibilidad individual son: sexo femenino, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, poscardioversión, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, SQTL no detectado, polimorfismos predisponentes y altas concentraciones séricas de los fármacos predisponentes⁹⁰.

El canal que por excelencia interacciona con fármacos es el I_{Kr} , codificado por el gen *KCNH2* (*HERG*). Esto se debe a la estructura molecular de este canal, mientras que otros canales de potasio tienen 2 residuos prolina que se inclinan en forma angulada hacia el poro del canal disminuyendo su lumen. I_{Kr} carece de ellos, lo que genera un vestíbulo del poro más amplio y facilita su exposición a grandes moléculas. Por el contrario, tiene dos residuos aromáticos (tirosina y fenilalanina) que facilitan enlaces con moléculas aromáticas presentes en diversos fármacos capaces de bloquear el canal⁹¹.

Como mencionamos anteriormente, el SQTL tiene penetrancia incompleta y hay portadores asintomáticos de mutaciones que pueden manifestar arritmias malignas al recibir alguno de estos fármacos. Por otro lado, polimorfismos considerados frecuentes en la población confieren susceptibilidad individual a desarrollar *torsades de pointes* con el uso de fármacos, como sucede con el polimorfismo R1047L, el segundo observado con más frecuencia en *KCNH2* y que se ha asociado

con *torsades de pointes* con el uso del fármaco dofetilida⁹². Se han descrito por lo menos 20 polimorfismos en sujetos sanos en el gen *KCNH2* y su efecto en la susceptibilidad individual a desarrollar arritmias malignas relacionadas con fármacos está por determinar⁹³. En el canal de sodio $\text{Na}_v1.5$ también se han documentado polimorfismos que pueden conferir susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares, como sucede con el polimorfismo H558R, que se presenta hasta en un 30% de la población, o el S1103Y, frecuente en afroamericanos^{80,81,90,94,95} y cuya implicación en la susceptibilidad a determinados fármacos no ha sido explorada.

SÍNDROME DE QT LARGO Y EMBARAZO

El consejo genético es importante en esta enfermedad, pero en términos generales no hay contraindicación para el embarazo en las pacientes portadoras de SQTL, aunque cada caso en particular es diferente y debe evaluarse en su apropiado contexto.

Se ha observado que el riesgo de presentar arritmias ventriculares malignas disminuye durante la gestación. Por el contrario, hasta 9 meses después del parto se ha comunicado una mayor vulnerabilidad a presentar arritmias malignas, en especial en las pacientes portadoras de SQTL2. Este riesgo disminuye de forma importante con el tratamiento con bloqueadores beta⁹⁶.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La evolución en el SQTL es muy variable y está influida por la duración del intervalo QTc, los factores ambientales, la edad, el genotipo y la respuesta al tratamiento^{97,98}. Las arritmias ventriculares son más frecuentes en SQTL1 y SQTL2, pero son más letales en SQTL3⁹⁹. Como mencionamos, en el posparto las mujeres son particularmente susceptibles a las arritmias malignas¹⁴.

Debe considerarse de alto riesgo el SQTL asociado con:

1. Sordera congénita (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen).
2. Síncope recurrente por taquiarritmias ventriculares malignas.
3. Antecedentes familiares de muerte súbita.
4. QTc > 500 ms.
5. Bloqueo auriculoventricular 2:1.
6. Alternancia eléctrica en la onda T.
7. Genotipo de SQTL tipo 3.

Los estudios realizados por Priori et al⁹⁷ en 647 pacientes mostraron que la probabilidad de presentar un evento mayor (síncope, paro cardiaco, muerte súbita) antes de los 40 años es alto (> 50%) cuando el QTc > 500 ms en SQTL1, SQTL2 o bien en los varones cuando existe SQTL3. Recientemente se ha comunicado el

análisis del registro internacional de SQT. Se analizó el riesgo de muerte súbita en 2.772 adolescentes con la enfermedad y se concluyó que 3 eventos se asocian con mayor riesgo en esta población: QTc > 530 ms, historia de síncope en los últimos 10 años y sexo; los varones de 10-12 años tuvieron mayor riesgo que las mujeres, pero en el rango de edad de 13-20 años, el riesgo era el mismo¹⁰⁰.

TRATAMIENTO

Los pacientes sintomáticos que no reciben tratamiento tienen una mortalidad del 20% al año y del 50% a los 10 años después de un primer evento de arritmia ventricular. Si bien está claro que en presencia de síntomas hay que instaurar un tratamiento, la conducta que se debe seguir en los pacientes asintomáticos es aún motivo de debate. Se ha documentado que la parada cardíaca puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 9% de los casos⁴⁸, y 12% de los casos asintomáticos desarrollará síntomas e, incluso, muerte súbita. El tratamiento inicial serán los fármacos bloqueadores beta y deben iniciarse en todo paciente con SQT como medida inicial; la restricción en el ejercicio será recomendable pero, sin duda, los marcadores clínicos y electrocardiográficos de riesgo son de gran utilidad en la toma de decisiones. Siempre será importante informar a los pacientes sobre el riesgo de la utilización de los diversos fármacos que, como hemos mencionado con anterioridad, pueden prolongar el intervalo QT y propiciar así arritmias ventriculares.

El diagnóstico genético, además de permitir un apropiado consejo familiar en relación con la enfermedad, ayuda a evaluar el pronóstico y permite orientar de forma específica el tratamiento.

Bloqueadores beta

Constituyen la primera línea de tratamiento; todo paciente con diagnóstico de SQT debe recibir bloqueadores beta de forma inicial¹⁰¹. Esta terapia reduce el riesgo de eventos hasta en un 64%¹⁰⁰. Son eficaces, en particular, en los pacientes con mutaciones en el canal I_{Ks} (SQT1)¹⁰², regulado de forma importante por el sistema simpático. No modifican el intervalo QT, pero sí su dispersión¹⁰³.

Se ha demostrado que, si bien los bloqueadores beta disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares^{104,105}, un 10% de los pacientes con SQT1, un 23% con SQT2 y un 32% con SQT3 tendrán síntomas a pesar del tratamiento¹⁰⁶. En particular, los pacientes con SQT3 no parecen obtener un beneficio importante; de hecho, este grupo de fármacos deberá usarse con cautela, pues los episodios de arritmia ventricular en el SQT3 son más comunes con frecuencias cardíacas bajas. En términos generales, el 32% de los pacientes

sintomáticos antes del inicio del tratamiento con bloqueadores beta tendrá recurrencia de los síntomas en los primeros 5 años, y el 14% de los que fueron rescatados de un episodio de muerte súbita presentará otro evento similar en 5 años si sólo reciben esta terapia¹⁰⁷.

Se han utilizado diversos bloqueadores beta en el tratamiento del SQT: nadolol (0,5-1 mg/kg/día), propranolol (2-4 mg/kg/día), metoprolol (0,5-1 mg/kg/día) y atenolol (0,5-1 mg/kg/día), principalmente. Este último podría no ser beneficioso en el SQT, pues se ha notificado que al menos el 75% de los casos que no respondieron a la terapia con bloqueadores beta recibía atenolol, aunque este hallazgo podría estar relacionado con el uso de dosis subóptimas¹⁰⁴.

Para establecer la dosis adecuada es útil la prueba de esfuerzo. La frecuencia cardíaca máxima no debe superar los 130 lat/min en tratamiento.

Bloqueadores de los canales de sodio

Las mutaciones en el canal de sodio que ocasionan el SQT3 producen una inactivación defectuosa del canal; los bloqueadores de los canales de sodio en estos pacientes han mostrado ser de utilidad. Estudios realizados con flecainida muestran que mejora la frecuencia cardíaca, las alteraciones en la onda T y el intervalo QT¹⁰⁸. La mexiletina también ha mostrado mejorar los marcadores electrocardiográficos de riesgo^{63,109,110}. Estudios in vitro con ranolazina han mostrado que disminuye los efectos deletéreos condicionados por mutaciones comunicadas en el humano¹¹¹. Si bien los resultados son alentadores, hay que considerar que no hay un estudio a largo plazo que evalúe esta terapia, ni se ha comunicado en un número importante de pacientes. Los bloqueadores de los canales de sodio no se deben administrar si no hay un diagnóstico genético confirmado.

Potasio suplementario y fármacos que facilitan su disponibilidad

El suplemento de potasio y/o la utilización de fármacos ahorradores de potasio, como la espironolactona, pueden disminuir el intervalo QTc hasta en un 24% de los casos^{112,113}. Los fármacos que favorecen la apertura de los canales de potasio, como apricalium, leveromakalium, nicornadil y pinacidil, han mostrado ser útiles en el tratamiento del SQT. Los subtipos que en particular se benefician son el SQT1 y el SQT2¹¹⁴.

Marcapasos y desfibrilador

La estimulación con marcapasos ha sido utilizada en los pacientes con arritmia dependiente de pausa^{115,116}. Los pacientes con un SQT3 suelen beneficiarse más de este tratamiento, pues la prevalencia de bradicardia es mayor. Se indica estimulación DDD en los casos

con arritmia dependiente de pausa o bloqueo AV 2×1 o de alto grado. Las frecuencias programadas por debajo de 70 lat/min¹¹⁷ no son útiles para prevenir las arritmias ventriculares. Se recomienda programar el sensor a una respuesta rápida, pues estos pacientes suelen tener una aceleración inapropiada de la frecuencia cardíaca en respuesta al ejercicio. Todas las funciones que impliquen la presencia de pausas deben ser apagadas, como la histéresis y la función nocturna. El PVARP (período refractario auricular posventricular) debe ser lo más corto posible. La función de regulación de frecuencia debe ser encendida para prevenir la pausa postextrasistólica. Hay que recordar que el sobresensado de la onda T y los fallos en la captura también pueden dar lugar a pausas.

El desfibrilador automático implantable (DAI), junto con la terapia con bloqueadores beta, disminuye de forma importante la incidencia de muerte súbita¹¹⁸⁻¹²⁰. Su indicación es clara en los casos catalogados como de alto riesgo¹²¹. La programación del dispositivo variará según las necesidades del caso pero, en general, hay que evitar administrar tratamiento en los eventos autolimitados asintomáticos; para este fin, se indica un tiempo de detección > 15 s. Una complicación de la terapia con DAI es la tormenta arrítmica; se ha comunicado que cerca del 15% de los pacientes pueden presentarla y se debe, en buena parte, al incremento del tono simpático después de la descarga del DAI¹¹⁸; este problema puede tratarse con un incremento en la dosis de bloqueadores beta. Si esta medida no es útil se debe considerar realizar una resección de la cadena ganglionar simpática.

Simpatectomía izquierda

Desde 1971 se introdujo la gangliectomía simpática como opción terapéutica útil en estos pacientes¹²². En 1991, Schwartz et al¹²³ publicaron la primera serie de 85 casos con escasa respuesta al tratamiento con bloqueadores beta, en los que se realizó estelectomía izquierda con resultados alentadores, pues se logró una supervivencia a los 5 años del 94%. Actualmente se ofrece esta opción terapéutica a pacientes de alto riesgo cuando, a pesar del tratamiento con bloqueadores beta y/o marcapasos, el paciente persiste con síncope, o bien, si una vez implantado el desfibrilador, hay descargas frecuentes.

El procedimiento consiste en realizar la resección de la porción inferior del ganglio estrellado y de las cadenas ganglionares torácicas simpáticas izquierdas T2 a T4, ya que la simple estelectomía izquierda ha mostrado no ser suficientemente efectiva. Se ha utilizado la toracoscopia microinvasiva con buenos resultados^{124,125}. De manera reciente se ha publicado la serie más importante de pacientes tratados con este método, la cual mostró una reducción significativa en los episodios de síncope o muerte súbita, así como

una supervivencia a los 5 años del 95%. En pacientes con síncope previo, la supervivencia a los 5 años fue del 97%, con un 11% de posibilidades de recurrencia, que en su mayoría consistieron en un único evento sincopal aislado. Asimismo, se encontró una reducción significativa del segmento QT posterior a la simpatectomía izquierda. A pesar de los buenos resultados, la prevención de muerte súbita no es completa, pero se logra reducir a un 3%. En pacientes portadores de un DAI en los que se realizó la cirugía por la presencia de múltiples descargas, la media de eventos fue de 25 a 0, con una reducción del 95%. En el SQT1, se confirmó el efecto benéfico. Probablemente, el beneficio sea menor en pacientes con SQT2. Hasta ahora no se ha logrado establecer su efectividad para el SQT3¹²⁶.

Ablación

Se ha comunicado que es posible realizar ablación de la extrasístole, que en algunos casos inicia la arritmia ventricular, con mejoría en la incidencia de episodios¹²⁷. Sin embargo, no hay estudios a largo plazo ni con un número de pacientes apropiado que justifique la utilización esta técnica de forma sistemática.

BIBLIOGRAFÍA

- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 1963;15:1155-64.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995;80:795-803.
- Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, et al. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1603-7.
- Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:250-69.
- Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res.* 2004;94:140-5.
- Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005;2:507-17.
- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA.* 2005;294:2975-80.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99:529-33.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
- Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:1088-94.

12. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849-55.
13. Zareba W. Genotype-specific ECG patterns in long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 2006;39:S101-6.
14. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:60-4.
15. Beaufort-Krol GC, Van den Berg MP, Wilde AA, Van Tintelen JP, Viersma JW, Bezzina CR, et al. Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:331-7.
16. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, du-Bell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003;421:634-9.
17. Mohler PJ, Bennett V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:189-93.
18. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, Bottelli G, Sharpe L, Timothy K, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:9137-42.
19. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet*. 1997;17:338-40.
20. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 1999;97:175-87.
21. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand*. 1971;60:559-64.
22. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol*. 1994;35:326-30.
23. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001;105:511-9.
24. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*. 2005;111:2720-6.
25. Yoon G, Oberoi S, Tristani-Firouzi M, Etheridge SP, Quitania L, Kramer JH, et al. Andersen-Tawil syndrome: Prospective cohort analysis and expansion of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006;140:312-21.
26. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19-31.
27. Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8089-96.
28. Vatta M, Ackerman M, Ye B, Makielski J, Ughanze E, Taylor E, et al. Mutant Caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long QT syndrome. *Circulation*. 2006. En prensa.
29. Medeiros A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde P, Itty A, Ye B, et al. Sodium channel B4 subunit mutation causes congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3:S34.
30. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet*. 1997;15:186-9.
31. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006.
32. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-4.
33. Chang IK, Shyu MK, Lee CN, Kau ML, Ko YH, Chow SN, et al. Prenatal diagnosis and treatment of fetal long QT syndrome: a case report. *Prenat Diagn*. 2002;22:1209-12.
34. Zhao H, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Fetal cardiac repolarization abnormalities. *Am J Cardiol*. 2006;98:491-6.
35. Miller TE, Estrella E, Myerburg RJ, Garcia de Viera J, Moreno N, Rusconi P, et al. Recurrent third-trimester fetal loss and maternal mosaicism for long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:3029-34.
36. Tester DJ, McCormack J, Ackerman MJ. Prenatal molecular genetic diagnosis of congenital long QT syndrome by strategic genotyping. *Am J Cardiol*. 2004;93:788-91.
37. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*. 1988;61:83-7.
38. Monnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006.
39. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
40. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2:569-74.
41. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:846-52.
42. Perkiomaki JS, Zareba W, Nomura A, Andrews M, Kaufman ES, Moss AJ. Repolarization dynamics in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:651-6.
43. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1541-6.
44. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:269-81.
45. Beinder E, Grancay T, Menendez T, Singer H, Hofbeck M. Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:743-7.
46. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Simon F, Bozio A, et al. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:826-30.
47. Scott WA, Dick M 2nd. Two:one atrioventricular block in infants with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1987;60:1409-10.
48. Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation*. 1993;87:1866-72.
49. Trippel DL, Parsons MK, Gillette PC. Infants with long-QT syndrome and 2:1 atrioventricular block. *Am Heart J*. 1995;130:1130-4.
50. Gorgels AP, Al Fadley F, Zaman L, Kantoch MJ, Al Hales Z. The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1225-32.
51. Van Hare GF, Franz MR, Roge C, Scheinman MM. Persistent functional atrioventricular block in two patients with prolonged QT intervals: elucidation of the mechanism of block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:608-18.
52. Lupoglazoff JM, Cheav T, Baroudi G, Berthet M, Denjoy I, Cauchemez B, et al. Homozygous SCN5A mutation in long-QT syndrome with functional two-to-one atrioventricular block. *Circ Res*. 2001;89:E16-21.

53. Hoorntje T, Alders M, Van Tintelen P, Van der Lip K, Sreeram N, Van der Wal A, et al. Homozygous premature truncation of the HERG protein: the human HERG knockout. *Circulation*. 1999;100:1264-7.
54. Piippo K, Laitinen P, Swan H, Toivonen L, Viitasalo M, Pastermack M, et al. Homozygosity for a HERG potassium channel mutation causes a severe form of long QT syndrome: identification of an apparent founder mutation in the Finns. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1919-25.
55. Medeiros D, Argelia TK, Tester DJ, Iturralde Torres P, Itty A, et al. Sodium channel? Subunit mutation causes congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3:S34.
56. Noda T, Shimizu W, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, et al. Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25:2149-54.
57. Liu J, Laurita KR. The mechanism of pause-induced torsade de pointes in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:981-7.
58. Viskin S, Fish R, Zeltser D, Belhassen B, Heller K, Brosh D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? *Heart*. 2000;83:661-6.
59. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Burst bicycle exercise facilitates diagnosis of latent long QT syndrome. *Am Heart J*. 2005;150:1059-63.
60. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QTc in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1991;68:498-503.
61. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2003;107:838-44.
62. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:823-9.
63. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995;92:3381-6.
64. Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res*. 2005;67:347-56.
65. Crozier IG, Loughnan A, Dow LJ, Low CJ, Ikram H. Congenital long QT syndrome in adults. *N Z Med J*. 1989;102:340-1.
66. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gartner E, Peterson DR, Benhorin J, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*. 2002;105:794-9.
67. Di Paolo M, Luchini D, Bloise R, Priori SG. Postmortem molecular analysis in victims of sudden unexplained death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004;25:182-4.
68. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD. Molecular diagnosis of the inherited long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med*. 1999;341:1121-5.
69. Chugh SS, Senashova O, Watts A, Tran PT, Zhou Z, Gong Q, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1625-9.
70. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:166-72.
71. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:240-6.
72. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-7.
73. Schwartz PJ. Pro: newborn ECG screening to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2006;3:1353-5.
74. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27:1824-32.
75. Gouas L, Nicaud V, Berthet M, Forhan A, Tiret L, Balkau B, et al. Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:1213-22.
76. Niu DM, Hwang B, Hwang HW, Wang NH, Wu JY, Lee PC, et al. A common SCN5A polymorphism attenuates a severe cardiac phenotype caused by a nonsense SCN5A mutation in a chinese family with an inherited cardiac conduction defect. *J Med Genet*. 2006. En prensa.
77. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Anaclerio M, et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation*. 2006;114:368-76.
78. Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, De Ferrari GM, et al. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2005;112:1251-8.
79. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation*. 2002;105:1943-8.
80. Plant LD, Bowers PN, Liu Q, Morgan T, Zhang T, State MW, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest*. 2006;116:430-5.
81. Makielski JC, Ye B, Valdivia CR, Pagel MD, Pu J, Tester DJ, et al. A ubiquitous splice variant and a common polymorphism affect heterologous expression of recombinant human SCN5A heart sodium channels. *Circ Res*. 2003;93:821-8.
82. Tan BH, Valdivia CR, Rok BA, Ye B, Ruwaldt KM, Tester DJ, et al. Common human SCN5A polymorphisms have altered electrophysiology when expressed in Q1077 splice variants. *Heart Rhythm*. 2005;2:741-7.
83. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:413-21.
84. Khositseth A, Hejlik J, Shen WK, Ackerman MJ. Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2:141-6.
85. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:276-83.
86. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006;113:1385-92.
87. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
88. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
89. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm*. 2005;2:S30-7.
90. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med*. 2006;259:59-69.
91. Abriel H, Schlapfer J, Keller DI, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J, et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:685-94.
92. Sun Z, Milos PM, Thompson JF, Lloyd DB, Mank-Seymour A, Richmond J, et al. Role of a KCNH2 polymorphism (R1047 L) in dofetilide-induced torsades de pointes. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37:1031-9.
93. Ackerman MJ, Tester DJ, Jones GS, Will ML, Burrow CR, Curran ME. Ethnic differences in cardiac potassium channel variants: implications for genetic susceptibility to sudden cardiac

- death and genetic testing for congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1479-87.
94. Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ, Will ML, Timothy KW, et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2004;1:600-7.
 95. Ye B, Valdivia CR, Ackerman MJ, Makielski JC. A common human SCN5A polymorphism modifies expression of an arrhythmia causing mutation. *Physiol Genomics.* 2003;12:187-93.
 96. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1092-8.
 97. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
 98. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998;97:2237-44.
 99. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339:960-5.
 100. Hobbs J, Peterson D, Moss A, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 2006. En prensa.
 101. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* 2006;259:39-47.
 102. Itoh T, Kikuchi K, Odagawa Y, Takata S, Yano K, Okada S, et al. Correlation of genetic etiology with response to beta-adrenergic blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome. *J Hum Genet.* 2001;46:38-40.
 103. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, et al. Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1984-91.
 104. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:459-65.
 105. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation.* 1999;100:2431-6.
 106. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292:1341-4.
 107. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2000;101:616-23.
 108. Benhorin J, Taub R, Goldmit M, Kerem B, Kass RS, Windman I, et al. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation: mutation-specific therapy for long-QT syndrome? *Circulation.* 2000;101:1698-706.
 109. Schulze-Bahr E, Fenge H, Eitzrodt D, Haverkamp W, Monnig G, Wedekind H, et al. Long QT syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response. *Heart.* 2004;90:13-6.
 110. Kehl HG, Haverkamp W, Rellensmann G, Yelbuz TM, Krusemann T, Vogt J, et al. Images in cardiovascular medicine. Life-threatening neonatal arrhythmia: successful treatment and confirmation of clinically suspected extreme long QT-syndrome-3. *Circulation.* 2004;109:e205-6.
 111. Fredj S, Sampson KJ, Liu H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of LQT-3 mutant sodium channels: evidence for site of action. *Br J Pharmacol.* 2006;148:16-24.
 112. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, et al. Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 1998;97:1581-8.
 113. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1777-82.
 114. Khan IA, Gowda RM. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol.* 2004;95:1-6.
 115. Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:593-600.
 116. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation.* 1991;84:1524-9.
 117. Pinski SL, Eguia LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1612-5.
 118. Monnig G, Kobe J, Loher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: a long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2005;2:497-504.
 119. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:337-41.
 120. Kaufman ES. Saving lives in congenital long QT syndrome: who benefits from implantable cardioverter defibrillator therapy? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:342-3.
 121. Goel AK, Berger S, Pelech A, Dhala A. Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:370-8.
 122. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med.* 1971;285:903-4.
 123. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation.* 1991;84:503-11.
 124. Wang LX. Role of left cardiac sympathetic denervation in the management of congenital long QT syndrome. *J Postgrad Med.* 2003;49:179-81.
 125. Wang L, Feng G. Left cardiac sympathetic denervation as the first-line therapy for congenital long QT syndrome. *Med Hypotheses.* 2004;63:438-41.
 126. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1826-33.
 127. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation.* 2003;108:925-8.