

El síndrome del intervalo QT prolongado desde el punto de vista de un cardiólogo

SERGIO J. DUBNER¹, ARTHUR J. MOSS², ANDRÉS R. PÉREZ RIERA³, EDGARDO SCHAPACHNIK⁴

RESUMEN

El síndrome del QT prolongado congénito está representado por un conjunto de entidades que obedecen a mutaciones genéticas que afectan los canales de potasio o de sodio del sarcolema de los cardiomiocitos.

La característica común de todas las formas es la prolongación del intervalo QT que predispone a la aparición de una taquicardia ventricular polimórfica atípica denominada *torsade de pointes*, la cual en ocasiones puede degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita. Actualmente se conocen siete variantes de la enfermedad y la terapéutica incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas.

El síndrome puede responder también a causas secundarias por uso de drogas cardiológicas y no cardiológicas y siendo esta forma de presentación es más frecuente que la de origen genético.

El Primer Simposio Internacional de Síndrome de QT Prolongado en Internet (<http://www.lqts-symposium.org>) ha generado un interesante debate que hace propicia la ocasión para realizar una síntesis acerca de las características de esta entidad. (1)

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:467-473.

Dirección para separatas:

Dr. Sergio J. Dubner
Arenales 2463 - 3° A -
(1124) Buenos Aires
Tel. (5411) 4827-3654
E-mail: dubner@ciudad.com.ar

Palabras clave

> Síndrome de QT prolongado (SQTL) - Canales Iónicos - Arritmias

EI SÍNDROME DE QT PROLONGADO

El síndrome de QT prolongado es un conjunto de entidades infrecuentes que se manifiestan en el ECG por la prolongación del intervalo QT (hombres > 440 msec y mujeres > 450 msec) y la predisposición a la taquicardia ventricular polimórfica. (2)

La incidencia es de 1:5.000 o 10.000 y es responsable de cerca de 3.000 muertes por año en los Estados Unidos en niños y adultos jóvenes. (3) Las formas neonatales son raras y de mal pronóstico por la presentación de arritmias severas con alteraciones de la conducción. (4)

Son ocasionadas por anomalías de los canales iónicos de potasio o de sodio que afectan la repolarización ventricular. (5)

La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma puede obedecer a causas hereditarias o adquiridas. Las primeras, genéticas o congénitas, son síndromes raros, heredofamiliares autosómicos, genéticamente heterogéneos ocasionados por mutaciones en los genes que afectan los canales de potasio o de sodio (canalopatías) prolongando la repolarización

ventricular, lo cual a su vez predispone a la aparición de una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsade de pointes* (TdP) que puede ocasionar síncope y muerte súbita (MS). (6) El síndrome responde con mucha más frecuencia a causas secundarias al uso de drogas con acción cardiovascular y no cardiológicas como antibióticos, antihistamínicos, antifúngicos, procinéticos, agentes químicos, trastornos electrolíticos, nutricionales y alteraciones del sistema nervioso central. En las formas adquiridas puede existir un condicionante genético subyacente latente vinculado al citocromo P-450 CYP2D6. Un 5% a 10% de los caucásicos no tienen la enzima catalizadora correspondiente, por lo que no consiguen metabolizar de manera eficiente ciertas drogas, con lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Existen algunos factores que cuando están presentes aumentan la posibilidad de prolongar el intervalo QT/QTc. Entre ellos podemos citar:

1. Presencia de formas ocultas de SQTL (con intervalo QT basal normal) asociado con la mutación en el canal rápido de potasio I_{KR} (aproximadamente el 6% de los casos).

¹ Director del Servicio de Arritmias y Electrofisiología de la Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

² Profesor de Medicina (Cardiología) Director del Programa Heart Research Follow-up Universidad de Rochester Medical Center Rochester, New York

Director del Annals of Noninvasive Electrocardiology

³ Jefe de la Sección de Electrovectorcardiografía de la Facultad de Medicina de ABC - Fundación Santo André, San Pablo, Brasil

⁴ Jefe del Departamento de Enfermedad de Chagas del Hospital Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

2. Bradicardia.
3. Alteraciones electrolíticas como hipopotasemia e hipomagnesemia.
4. Susceptibilidad individual.
5. Edad avanzada.
6. Sexo femenino: (2/3 contra 1/3). La mayor predisposición en mujeres se explica porque poseen una respuesta más intensa a las drogas que bloquean los canales I_{KR}. Los estrógenos facilitan la bradicardia que induce a prolongación del intervalo Q-T y, al contrario, los andrógenos acortan el intervalo QT. (7)
7. Falla renal o hepática: por ausencia o déficit genético de la enzima hepática citocromo P-450 CYP2D6.
8. Pacientes con metabolización lenta (*slow metaboliser status*).
9. Interacción farmacocinética o farmacodinámica, combinación con otras drogas que es sabido que prolongan el intervalo QT o combinación con drogas capaces de inhibir el metabolismo hepático como los fármacos antipsicóticos. (8)

ABREVIATURAS

- MS Muerte súbita
- SQTL Síndrome de QT prolongado
- TdP *Torsade de pointes*

En la Tabla 1 se agrupan las causas hereditarias o heredofamiliares o congénitas y adquiridas condicionantes del síndrome de QT prolongado.

SÍNDROME DE QT PROLONGADO HEREDOFAMILIAR O CONGÉNITO

Hay dos tipos básicos: el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen y el de Romano-Ward. El primero, descrito en 1957 y observado en familias en Escandinavia, es autosómico recesivo (9) y ocurre por una mutación homocigota en el gen KCNQ1 o KCNE1. (10) Se pre-

Tabla 1
Formas hereditarias, heredofamiliares o congénitas
Bases genéticas de las formas hereditarias de SQTL (síndromes de Romano-Ward y de Jervell y Lange-Nielsen)

SQTL	Loci cromosómicos	Mutación genética	Canal iónico afectado
SQTL1	11p15.5	KVLQT1(KCNQ1) (heterocigotos)	Canal lento de potasio (I _{Ks})
SQTL2	7q35-36	HERG	Canal rápido de potasio (I _{Kr})
SQTL3	3p21-24	SCN5A	Canal de sodio (I _{Na})
SQTL4	4q25-27	Anquirina-B o 2	Ca ²⁺ , Na ⁺ /Ca ²⁺
SQTL5	21q22.1-22.2	KCNE1(heterocigoto)	Canal lento de potasio (I _{Ks})
SQTL6	21q22.1-22.2	MiRP1	Canal rápido de potasio (I _{Kr})
SQTL7	17	KCNJ2	Asociado con el síndrome de Andersen
JLN1	11p15.5	KVLQT1(KCNQ1)(homocigoto)	Canal lento de potasio (I _{Ks})
JLN2	21q22.1-22.2	KCNE1(homocigoto)	Canal lento de potasio (I _{Ks})

Formas adquiridas o secundarias

Por fármacos cardiológicos

Antiarrítmicos:

De la clase IA: quinidina, procainamida, disopiramida y ajmalina
De la clase IC: propafenona, flecainida, encainida, N-acetilprocainamida o NAPA

De la clase III: raramente el sotalol y excepcionalmente la amiodarona y los de nueva generación azimilide, dofetilide, ibutilide

Otros:

- Adenosina
- Bepiridil
- Epinefrina
- Antilipérmico: probucol

Por fármacos no cardiológicos

Psicofármacos: droperidol, haloperidol, mesoridazina, pimozida, fenotiazinas, en especial la tioridazina, la clorpromacina, la trifluoperazina y la risperidona

Antidepresivos tricíclicos: imipramina (es el tricíclico con mayor poder tóxico cardiovascular) y la amitriptilina. Actúan principalmente inhibiendo el canal rápido de salida de K⁺ conocido como I_{KR} (en particular en el LQTP2)

Antipalúdicos: cloroquina

Procinéticos: cisapride

Antibióticos: eritromicina, espiramicina, azitromicina, roxitromicina, claritromicina, trimetoprina y sulfametoxazol, pentamidina, esparfloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y ciprofloxacina

Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol

Antihistamínicos: astemizol, difenhidramina, terfenadina

Por agentes químicos: trióxido de arsénico, intoxicación por organofosforados, cocaína

Por trastornos electrolíticos: hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

Por alteraciones nutricionales: anorexia, dietas proteicas líquidas

Por alteraciones del sistema nervioso central: hemorragia subaracnoidea. Este estado se caracteriza en el ECG por intervalo QT prolongado asociado con ondas T negativas y profundas, conocidas como las ondas T gigantes

Otras causas: neuropatía autonómica, hipotiroidismo, beri-beri.

senta con sordera congénita en el 0,21% de los niños. (11, 12) Su prevalencia es baja.

La segunda, mucho más frecuente, descrita independientemente en 1963 por Romano y Ward, no presenta sordera y se transmite en forma autosómica dominante. (13, 14) En ella se han identificado cinco loci situados en los cromosomas 3, 4, 7, 11 y 21. Éstos a su vez codifican cuatro canales: SCN5A (3p21-p23), HERG (7q35-q36), KvLQT1 (11p15. 5) y KCNE1 (21q22. 1-q22). Priori y colaboradores describieron la primera forma recesiva del síndrome de Romano-Ward. (15)

El gen del cromosoma 4 se ha identificado recientemente (4q25-27) y radica en una alteración en una proteína de apoyo conocida como anquirina-B o 2. Los portadores de esta mutación presentan bradicardia o arritmia sinusal, fibrilación ventricular idiopática o taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y el intervalo QT prolongado no es un hecho frecuente, por lo que la disfunción de la anquirina-B representa una entidad clínica diferente de la forma clásica del síndrome de QT prolongado. (16)

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE QT PROLONGADO CONGÉNITO

El descubrimiento de que las diferentes variantes de SQTL estaban asociadas con genes que codifican las diferentes subunidades de los canales iónicos ha provocado un impacto muy importante en el diagnóstico y el análisis de los pacientes con SQTL. Está claro que hay factores de riesgo distintos asociados con genotipos de SQTL diferentes y esto debe tomarse en consideración durante la evaluación y el diagnóstico del paciente. Las mayores diferencias en los factores de riesgo aparecen cuando se comparan los pacientes con SQTL3 (mutaciones SCN5A) con los que son portadores del SQTL1 (mutaciones KCNQ1) y el SQTL2 (mutaciones HERG).

Los afectados pueden presentar mareos, palpitaciones, síncope y muerte súbita.

El estrés psicofísico como el ejercicio, la natación y cualquier estimulante de la actividad simpática o el uso de drogas simpaticomiméticas pueden desencadenar arritmias fatales, en especial en la variante SQTL1. Esta variante representa el 63% del total de casos del SQTL congénito.

En la variante SQTL2, los eventos son desencadenados por ruidos inesperados como despertadores o sirenas. Constituye aproximadamente el 35% de los casos.

Si los eventos arrítmicos de TdP se observan durante el sueño con relación a la vagotonía nocturna, la condición que se observa con más frecuencia es la rara variante 3 o SQTL3 que constituye apenas el 1% del total. Esta variante hoy se considera un alelo con el síndrome de Brugada y éste es la imagen en espejo de la variante 3. (17)

A pesar de que hoy se conocen siete variantes, sólo las variantes SQTL1, SQTL2 y SQTL3 son de importancia clínica. (18, 19)

En la Figura 1 se muestra un ECG típico.

IMPORTANCIA DE LA DURACIÓN DEL INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA

El intervalo QT del ECG representa el tiempo de la despolarización y la repolarización eléctrica de los ventrículos y se debe corregir con relación a la frecuencia cardíaca utilizando habitualmente la fórmula de Bazett propuesta en 1920:

$$QTc = \frac{QT \text{ medido}}{\sqrt{RR}}$$

Es importante no incluir la onda U. Con este fin, se recomienda realizar la medición en la derivación aVL por ser esta derivación perpendicular al eje eléctrico de esta onda. (20)



Fig. 1. ECG típico de un QT prolongado. Diagnóstico clínico: síndrome de QT prolongado sin sordera. Diagnóstico ECG: bradicardia sinusal; FC: 36 lpm; QT: 1.100 msec; QTc: 870 msec.

Cuando existen irregularidades del intervalo *R-R*, la medición se realiza en tres ciclos sucesivos y se obtiene el valor promedio.

El intervalo QTc se considera prolongado cuando el valor supera los 440 mseg en el hombre y los 450 mseg en la mujer. Valores entre 450 y 470 en mujeres se consideran límites, mientras que los mayores de 500 mseg generalmente predisponen a arritmias. (21, 22)

Los pacientes con QTc > 600 mseg tienen un riesgo elevado de muerte cardíaca súbita.

La fórmula de Bazett, por su simplicidad, continúa siendo el método más empleado para el cálculo del intervalo QTc (21) a pesar de que incrementa los valores a frecuencias altas y los minimiza en las bradicardias.

DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CONGÉNITAS DEL SÍNDROME DE QT PROLONGADO

Moss y Schwartz (23) actualizaron en 1993 los criterios diagnósticos del síndrome de QT prolongado congénito para los que propusieron un sistema de puntos en el que atribuyen de 1 a 3 puntos según la importancia relativa de determinados síntomas y signos que se hallaren presentes.

Los criterios se dividieron en tres grupos:

1. Electrocardiográficos:

QTc: > 480 mseg = 3 puntos

QTc: entre 460 mseg y 470 mseg = 2 puntos

QTc en el sexo masculino: 450 mseg = 1 punto

2. De la historia clínica:

- Síncope en situaciones de estrés = 2 puntos
- Síncope sin estrés = 1 punto
- Presencia de sordera congénita = 0,5 punto

3. De la historia familiar:

- Algún miembro de la familia con diagnóstico inequívoco de SQT = 1 punto
- MSC no explicada en menores de 30 años entre familiares de primer grado = 0,5 punto

Interpretación de los resultados

El diagnóstico se considera definitivo o de probabilidad elevada si la suma arroja 4 puntos o más; con un resultado de 2 a 3 puntos la probabilidad se considera intermedia y con 1 a 2 puntos la probabilidad es baja.

Características electrocardiográficas

El denominador común de los síndromes de QT prolongado es la prolongación de este intervalo; no obstante, existen ciertas características especiales del segmento ST y de la onda T que permiten sospechar la presencia de una variante específica. El diagnóstico diferencial de las tres variantes principales se puede realizar a través del electrocardiograma, aunque sus resultados no son exactos ya que la relación genotipo/fenotipo no es certera. En la Figura 2 pueden observarse estas diferencias.

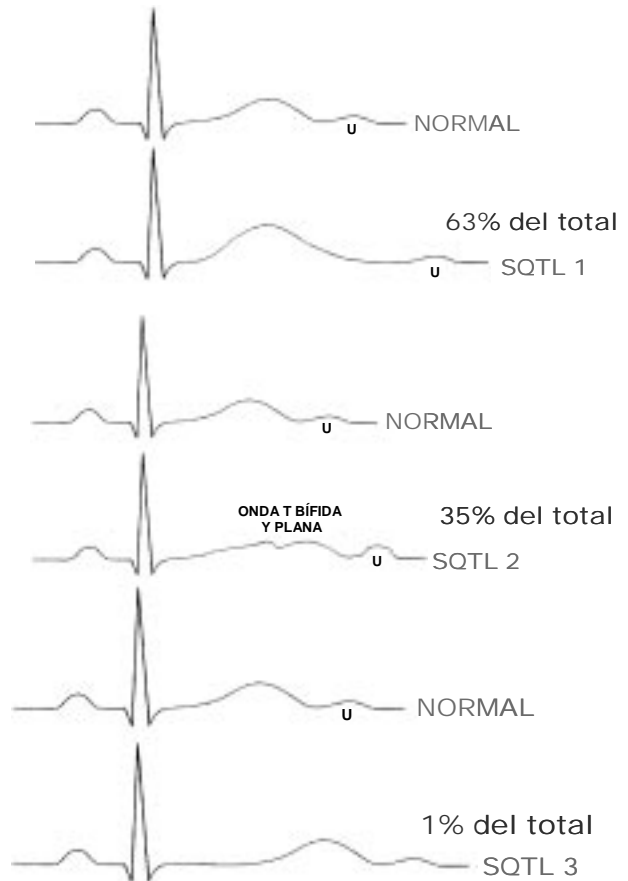


Fig. 2. Características electrocardiográficas.

SQT L1

Onda T de base ancha larga (*broad-based prolonged T waves*). Dependencia moderada de la frecuencia cardíaca del intervalo QT.

Afecta el brazo corto del cromosoma 11.

Mutación: 11p15.5.

Canal afectado en el potencial de acción: I_{Ks} *delayed rectifier potassium current*.

Es la única variante con un porcentaje elevado de eventos durante los ejercicios físicos o la natación.

SQT L2

Onda T con muescas y de voltaje reducida. Intervalo QT con dependencia moderada de la frecuencia cardíaca.

kcnh2 en la mutación l413p e1559h.

SQT L3

Intervalo QT prolongado como consecuencia del aumento en la duración del segmento ST.

Aparición tardía de la onda T.

Dependencia significativa de la frecuencia cardíaca.

Gen afectado: *SCN5A*; mutación p21-24 en el cromosoma 3.

Fase del potencial de acción: fase 2, *plateau* o *dome* por entrada persistente de sodio.

Características de las *torsade de pointes*

Las *torsade de pointes* (TdP) son las taquiarritmias ventriculares poco frecuentes y características aunque no exclusivas del síndrome de QT prolongado hereditario o adquirido casi siempre mayor de 500 mseg.

Se trata de una taquicardia ventricular atípica o polimórfica caracterizada por una rotación de las puntas a lo largo de la línea de base con variaciones de 180° del eje de la taquicardia conocido como balanceo o efecto tirabuzón, que Marriot denominó en la lengua inglesa *swinging pattern*. El mecanismo electrofisiológico de las TdP no está totalmente esclarecido, pero parecen responder en su inicio a despolarizaciones precoces por actividad gatillo (*early after depolarizations*) y mantenidas por reentrada secundaria a conducción lenta crítica y/o a heterogeneidad de la repolarización ventricular.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE QT PROLONGADO CONGÉNITO

Aproximadamente el 10% de los pacientes asintomáticos tienen como primera manifestación clínica la muerte súbita cardíaca, por lo que el tratamiento con betabloqueantes debería iniciarse en todos los casos. Quedarían exceptuados de esta recomendación los miembros de la familia mayores de 20 años, portadores del defecto genético, asintomáticos y con intervalo QTc normal. (24)

El tratamiento puede enfocarse en:

Recomendaciones no farmacológicas: incluyen la limitación de la actividad física, orientación de que el tratamiento deberá mantenerse por un tiempo prolongado y la investigación diagnóstica en todos los miembros de la familia.

Drogas antiadrenérgicas. Betabloqueantes: Disminuyen los eventos cardíacos y la tasa de mortalidad en los pacientes con SQT1 y SQT2, pero son mucho menos eficaces en los pacientes con LQT3. (24) Su acción es independiente del efecto mínimo sobre el intervalo QTc y se piensa que la eficacia de estas drogas está relacionada con la atenuación de los mecanismos propios de esta afección, de desencadenamiento con mediación adrenérgica. Se dará preferencia a los de acción prolongada como el nadolol o el atenolol porque sólo requieren una sola toma al día.

Los betabloqueantes no ofrecen una protección absoluta contra las arritmias cardíacas fatales y son eficaces en el 75% a 80% de los casos. (25, 26)

Las mujeres parturientas asintomáticas deben ser tratadas con betabloqueantes por el riesgo elevado de eventos en el primer año posparto.

Cardiodesfibrilador automático implantable: el implante de un cardiodesfibrilador (CDI) puede asociarse con consecuencias emocionales, sociales y financieras considerables, como también con un riesgo menor pero limitado de morbilidad quirúrgica y de infección. De este modo, el desafío es establecer qué pacientes con SQT se encuentran en alto riesgo y que por lo tanto se beneficiarían más con la terapia de CDI.

Sus indicaciones son:

- Pacientes con arritmias recurrentes o síncope a pesar de una terapia antiadrenérgica con beta bloqueantes adecuada. (27)

- Variante SQT3, que no responde a terapia antiadrenérgica o que lo hace en forma adversa. (28)
- Pacientes en los cuales el paro cardíaco fue el primer síntoma. (29)

Moss observó que en el Registro Internacional de QT Largo el 14% de los que presentaron paro cardíaco estaban tratados con betabloqueantes y Zareba realizó un estudio comparativo de los pacientes de "alto riesgo" (aquellos con historia de muerte súbita abortada o síncope continuado a pesar de la terapia betabloqueante) tratados con CDI *versus* aquellos tratados con terapia betabloqueante solamente y encontraron que la mortalidad de los pacientes con CDI fue del 1,3% *versus* el 14% en los pacientes sin CDI. Esta conclusión se constituye en un elemento de peso en el momento de tomar una decisión terapéutica. (30)

Los betabloqueantes se deben utilizar en forma concomitante para disminuir el número de descargas.

Otros fármacos: una de las mayores contribuciones del enfoque integrado de las técnicas celular, molecular y genética en la investigación de las causas y el tratamiento del SQT congénito ha sido la emergencia de las estrategias específicas correspondientes a las mutaciones para la terapia de la enfermedad. Dado que las consecuencias funcionales de la mayoría de las mutaciones del canal de sodio que causan el SQT3 son aumentos sutiles en la actividad del canal durante el *plateau* del potencial de acción, el trabajo celular experimental sugirió que los bloqueantes convencionales del canal de sodio como la mexiletina, la flecainida y la lidocaína pueden demostrar utilidad en el tratamiento de esta variante del LQTS, al igual que otras drogas en el SQT2.

Mexiletina: es un fármaco que posee una cinética rápida de unión y liberación con el canal de sodio. Eficaz en la variante SQT3 (única variante con afectación de este canal), aunque su eficacia no está demostrada. (31)

Flecainida: similar a la anterior, que en los estudios iniciales se mostró eficaz para evitar eventos en la variante SQT3 con la mutación DeltaKPQ. (32)

Espironolactona: los pacientes con la variante SQT2 podrían beneficiarse con la adición a la terapia convencional de espironolactona y potasio. Con este proceder se observan un aumento discreto del K⁺ sérico, acortamiento del intervalo QTc, disminución de la dispersión ventricular y mejoría en las alteraciones de la onda T. (33, 34)

Verapamilo: se ha utilizado en pacientes portadores de la variante SQT2, aunque su uso generalizado no se recomienda. (35)

Otras medidas antiadrenérgicas: se puede utilizar la simpaticectomía cervicotorácica izquierda alta o simpaticectomía torácica videoasistida. Esta opción quirúrgica está relegada a su utilización luego del fracaso farmacológico y como apoyo al uso de los cardiodesfibriladores. En la actualidad está indicada apenas en portadores de asma bronquial severa o diabetes mellitus insulino dependiente. (36) Recientemente Wang y colaboradores sugirieron que la técnica sim-

plificada de toracoscopia microinvasiva puede simplificar el procedimiento y recolocar a este recurso terapéutico como la primera de las opciones. (37)

Marcapasos: varias publicaciones preconizan el implante de un marcapasos en los casos en que se constata bradicardia inapropiada o que las arritmias malignas son dependientes de pausas o de bradicardia. Se recomienda la estimulación a frecuencias entre 70 y 90/lpm. Este recurso debe emplearse como terapéutica complementaria de la antiadrenérgica. El mayor beneficio con el empleo de marcapasos a frecuencias mayores se observa en la variante SQT3. (38)

CONCLUSIONES

El síndrome de QT largo nos ha ofrecido una comprensión única y valiosa de los mecanismos fundamentales de la actividad eléctrica cardíaca. Se han descubierto nuevos genes y la asociación entre el defecto genético y el fenotipo clínico ha brindado una visión más clara aún sobre los papeles que cumplen los canales iónicos en la determinación de los intervalos QT y su regulación. La enfermedad ha ofrecido, además, el ejemplo más claro de la importancia de obtener información genética sobre los pacientes, porque ésta no sólo es importante para el pronóstico de la enfermedad, sino que en la actualidad es claramente importante para la terapia individualizada. Las investigaciones futuras a nivel clínico y molecular sin duda aumentarán la cantidad de objetivos específicos para el control de la arritmia, no sólo en esta rara enfermedad sino en muchas otras arritmias cardíacas congénitas y adquiridas.

SUMMARY

Long Q-T Syndrome. A cardiologist's point of view

Congenital long QT syndrome comprises a set of entities which are related to genetic mutations that affect the potassium or sodium channels of cardiomyocytes' sarcolemma. The common characteristic of all variants is QT interval prolongation which predisposes the appearance of an atypical polymorphic ventricular tachycardia called *torsade del pointes*, which on occasions, may degenerate into ventricular fibrillation and sudden death.

Currently, seven variants of the disease are known, and the therapeutics includes pharmacological and non-pharmacological approaches.

The syndrome may also be provoked by the usage of several cardiologic and non-cardiologic drugs; this form of presentation being more frequent than that of genetic origin. The First International Symposium of Long QT Syndrome (<http://www.lqts-symposium.org>) has generated an interesting debate providing the opportunity to make a synthesis on this entity's characteristics.

Key words: Long QT syndrome - Ion channels - Arrhythmia

Agradecimiento

Los autores agradecen a los siguientes colegas, quienes participaron como relatores en el Simposio Inter-

nacional de QT Prolongado en Internet y cuyas conferencias fueron las bases de esta revisión: Antzelevitch Charle, Behorin Jesaia, Cho Yongkeun, Daubert James, Isabelle Denjoy, Kass Robert, Kaufman Elizabeth, Klein Helmut, Krahn Andrew, Locati Emanuela, Malik Marek, Mason-Blance Pierre, Moning Gerald, Napolitano Carlo, Nomura Atsunobu, Perkiomaki, Juha, Priori Silvia, Roden A, Scheinman Mel, Schulze-Bar Eric, Schwartz Peter, Shimizu Wataro, Skinner Jon, Vincent Michael, Viskin Sami, Wilder Arthur, Windle John, Zareba Wojciek.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss A, Dubner S, Schapachnik E, Pérez Riera R. Am J Cardiol 2004; en prensa.
2. Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome: current concepts and management. Cardiol Rev 2004;12:222-34.
3. Li H, Fuentes-García J, Towbin JA. Current concepts in long QT syndrome. Pediatr Cardiol 2000;21:542-50.
4. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Legall-Petit I, Bozio A, et al. Neonatal forms of congenital long QT syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss 2004;97:479-83.
5. El-Sherif N, Turitto G. Torsade de pointes. Curr Opin Cardiol 2003;18:6-13.
6. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. Mayo Clin Proc 1998;73:250-69.
7. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug Saf 2001;24:575-85.
8. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. Encephale 2000;26:62-72.
9. 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.
10. Ning L, Moss AJ, Zareba W, Robinson J, Rosero S, Ryan D, et al. Novel compound heterozygous mutations in the KCNQ1 gene associated with autosomal recessive long QT syndrome (Jervell and Lange-Nielsen syndrome). Ann Noninvasive Electrocardiol 2003;8:246-50.
11. Sopontamarak S, Khongphatthanayothin A, Sa-Nguanchua P. Prevalence of idiopathic long QT syndrome in congenital sensorineural hearing loss students of Songkhla School for the Deaf. J Med Assoc Thai 2003;86:1149-55.
12. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. Am Heart J 1975;89:45-50.
13. Romano G, Gemme R, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. Bologna: Clinica Pediatrica 1963;45:565.
14. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. Journal Ir Med Assoc 1964;54:103-6.
15. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco M, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? Circulation 1998;97:2420-5.
16. 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.
17. Khan IA, Nair CK. Brugada and long QT-3 syndromes: two phenotypes of the sodium channel disease. Ann Noninvasive Electrocardiol 2004;9:280-9.
18. Shimizu W. Genotype-specific clinical manifestation in long QT syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther 2003;1:401-9.

19. Pérez Riera AR, Ferreira C, Dubner S, Schapachnik E, Soares J, Ferreira Filho C, et al. Cardiac Channelopathies: A Brief Review with Comments on the Recently Described Short-QT Syndrome: A link with LQT2. *Annals of Non Invasive Electrocardiology*. En prensa.
20. Shamroth L. An introduction to Electrocardiography. Backwell Scientific Publications; 1971.
21. Elming H, Brendorp B, Kober L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:289-94.
22. Sisakova M, Vlasinova J, Semrad B, Chroust K, Ravcukova B. Comparison of various methods of correction of QT intervals during exercise in familial long QT interval syndrome. *Vnitr Lek* 2003;49:799-801.
23. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-4.
24. Moss AJ. Clinical management of patients with the long QT syndrome: drugs, devices, and gene-specific therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2058-60.
25. 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.
26. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. A molecular basis for the therapy of the long QT syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:1185-7.
27. Welde AA. Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:S110-3.
28. Wang L. Congenital long QT syndrome: 50 years of electrophysiological research from cell to bedside. *Acta Cardiol* 2003;58:133-8.
29. Wang LX. Role of left cardiac sympathetic denervation in the management of congenital long QT syndrome. *J Postgrad Med* 2003;49:179-81.
30. 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;144:337-41.
31. Tian XL, Yong SL, Wan X, Wu L, Chung MK, Tchou PJ, et al. Mechanisms by which SCN5A mutation N1325S causes cardiac arrhythmias and sudden death in vivo. *Cardiovasc Res* 2004;61:256-67.
32. Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A:DeltaKQP mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:153-8.
33. Bisinov E, Mitchell JH, January CT. Potassium and long QT syndrome: a new look at an old therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1783-4.
34. 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.
35. Komiya N, Tanaka K, Doi Y, Fukae S, Nakao K, Isomoto S, et al. A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:123-4.
36. 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.
37. Wang L, Feng G. Left cardiac sympathetic denervation as the first-line therapy for congenital long QT syndrome. *Med Hypotheses* 2004;63:438-41.
38. Klein HO, Levi A, Kaplinsky E, Di Segni E, David D. Congenital long-QT syndrome: deleterious effect of long-term high-rate ventricular pacing and definitive treatment by cardiac trans-plantation. *Am Heart J* 1996;132:1079-81.