



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Estudio del Síndrome de QT Largo en Nuestro Medio:
Genética, Características Clínicas y Herramientas de
Diagnóstico Electrocardiográfico**

**Dña. Carmen Muñoz Esparza
2014**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO DEL SÍNDROME DE QT LARGO EN NUESTRO MEDIO:
GENÉTICA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HERRAMIENTAS DE
DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO***

Doctorando: Carmen Muñoz Esparza

Directores: Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes

Dr. Juan José Sánchez Muñoz

Profesor Dr. Mariano Valdés Chávarri

ABSTRACT

Background

Long QT syndrome (LQTS) is an inherited ion channelopathy which leads to syncope and sudden death (SD). To date, more than 700 mutations have been identified in 13 LQTS susceptible genes, with the type 1 to 3 LQTS (LQT1-3) being the most frequent genotypes. Type 2 LQTS (LQT2) results from *KCNH2* mutations that cause loss of Kv11.1 channel function and consequently a negative effect on rapidly activating delayed rectifier K⁺ current. Specific *KCNH2* mutation in the pore-loop region, which is responsible for forming the ion conduction pathway of the channel, have been shown to be associated with more severe clinical manifestations and increased risk for arrhythmic events.

Diagnosing LQTS is problematic because: first, there is an important overlap in the distribution of QT interval between otherwise healthy subjects and patients with genetically confirmed LQTS; second, arrhythmic episodes are uncommon and usually occur in unmonitored settings; and third, a negative genetic test cannot exclude unequivocally the diagnosis of LQTS by itself and sometimes distinguishing pathogenic mutations from innocuous rare variants is difficult. For this reason, patients with suspected LQTS are often subject to additional diagnostic studies such as exercise stress test, 24-hours Holter recording and/or epinephrine provocative test. Thus, an ideal diagnostic tool for this life-threatening disease should be simple to perform and interpret, in order to start treatment immediately avoiding diagnostic delays. It has been recently described that LQTS patients have an insufficient QT interval shortening to the tachycardia provoked by standing because they have an abnormal response to heart rate acceleration and because standing produces sudden changes in autonomic nervous system tone. Thus, beta-adrenergic stimulation fails to increase the net outward repolarizing currents in LQTS patients with defect in currents that are sensitive to sympathetic stimulation (I_{Ks} , I_{Kr} and I_{K1}).

On the other hand, several studies have shown that QTc interval is increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) compared to healthy individuals, and that there is an association with left ventricular hypertrophy (LVH) on echocardiography. However, the clinical significance and prognostic meaning of QT prolongation is unclear in patients with HCM.

Objectives

We have divided this document into three main sections: (Part 1) Description of the global cohort of patients with LQTS evaluated, and specifically of the *KCNH2*-H562R missense mutation; (Part 2) Response of the QTc interval to standing in LQTS patients; and (Part 3) Study of QTc interval in HCM. Objectives of each of these sections were:

- Part 1. (a) To analyze the clinical, electrocardiographic, and genetic characteristics of a group of patients diagnosed with LQTS at Virgen de la Arrixaca University Hospital (Murcia-Spain), and specifically (b) to describe for the first time the phenotype of the *KCNH2*-H562R missense mutation in a large family with LQTS.
- Part 2. (a) To evaluate the QT interval response to standing in a cohort of LQTS patients with mutations in different potassium channels and in a group of patients with unidentified-genotype; and (b) to assess if the phenomenon of QT maladaptation with the standing, returns to normal on beta-blocker therapy.
- Part 3. (a) To study in a population of patients with HCM, the association of QTc interval prolongation with clinical variables or morphologic parameters, (b) to establish a possible cut-off which could be useful to stratify the severity of the disease, and (c) to assess whether a prolonged QT interval is associated with an increased risk of arrhythmic events in this population.

Methods

The objectives outlined above, were performed using the following study protocol:

- Part 1. Between 1/01/2004 and 1/01/2014, we consecutively included 18 probands of LQTS (diagnosis of LQTS was based on the presence of a Schwartz score punctuation ≥ 4 and/or a pathogenic mutation in LQTS genes and/or a positive response in epinephrine provocative test). A pedigree was drawn for each patient and first-degree relatives were screened using the same protocol. The evaluation of probands and relatives included medical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram (ECG), echocardiography, 24h-Holter ECG, exercise test when possible, and epinephrine provocative test if was needed for diagnosis. A screening of the most common LQTS genes (*KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A*) was performed in probands after giving written consents. If no responsible genetic variant was found, others susceptible genes such as *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2* were investigated. Relatives from positive probands were offered genetic testing. Specifically, the *KCNH2*-H562R mutation is described in detail in this document. This mutation was identified in a 65 year-old male with a history of syncope that suffered a resuscitated SD in the setting of hypokalemia and treatment with clarithromycin; after family screening, a total of 13 family members (including the proband) were carriers of the mutation (aged 48 ± 26 years; 46% males).
- Part 2. Between 1/09/2010 and 1/01/2014, we consecutively included 36 newly diagnosed LQTS patients [6 (17%) LQT1, 20 (56%) LQT2, 3 (8%) LQT7, 7 (19%) with unidentified-genotype] and 41 controls. Both groups underwent to baseline ECG after resting supine for 10 minutes and then, they were asked to get up quickly. The QT

interval was measured at baseline (QTc_{supine}) and immediately after movement-related standing artifacts disappeared (QTc_{standing}); the QTc interval change from baseline (Δ QTc) was calculated as QTc_{standing} - QTc_{supine}. The test was repeated in 26 patients after beta-blocker therapy.

- Part 3. Between 1/01/2005 and 1/01/2011, 292 patients with HCM (aged 48.6 ± 18.5 years, 63% males) were consecutively included and followed up for 3.5 years (range 1 to 6 years). The diagnosis of HCM was based on the demonstration of a hypertrophied, non-dilated left ventricle (maximal wall thickness ≥ 15 mm in adult index patients or ≥ 13 mm in adult relatives of a HCM patient) by echocardiography in the absence of other causes that might lead to LVH. Patients under treatment of Vaughan-Williams Class I or III antiarrhythmic drugs, with ventricular pacing or with isolated apical hypertrophy were excluded from the analysis. ECG and echocardiogram were performed in each patient, 232 also underwent to 24-hour ECG-recording and 80 to cardiac magnetic resonance. A screening of cardiac β-myosin heavy chain (MYH7) and cardiac myosin binding protein C (MYBPC3) genes was performed after giving written consents, and when no mutation was found, other genes were analyzed depending on the patient phenotype. We established two classifications to compare what was better for the risk-stratification of our HCM population: group I/II for a QTc ≤ or > 450 ms (460 ms for females) and group A/B for a QTc ≤ or > 480 ms (group I n = 188; group II n = 104; group A n = 262; group B n = 30).

In all study populations, QT intervals were manually measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave, and the end of the T wave was defined as an intersecting point of the tangent line of the maximal slope on the terminal T wave and the isoelectric line. The QT interval was measured in II and V₅ or V₆, using the longest value, and was corrected by Bazett's formula (QTc=QT/RR^{0.5}). We considered long QTc interval in the group of LQTS patients and relatives, a value > 450 ms in adult males or > 460 ms in adult females. In HCM population, JT and JT corrected (JTc) intervals were obtained by subtracting the QRS duration from the QT and the QTc respectively.

Results

Part 1

In the study period, 53 patients were diagnosed with LQTS (18 probands and 35 patients diagnosed in the family screening). The mean age was 36 ± 25 years old, and 26 (49%) were females. The most common reason for diagnosis was the presence of symptoms in 15 (83.3%) probands (8 syncope, 5 resuscitated SD and 2 SD); 3 (16.7%) probands were asymptomatic at the time of the initial evaluation and showed a prolonged or borderline QTc interval. 5 of the 8 (62.5%) patients who suffered SD or resuscitated SD had a previous history of syncope. 8 (23%) affected relatives reported episodes of syncope

before the diagnosis and 1 (2.8%) suffered a SD (she had refused BB treatment). In the overall LQTS population, the mean QTc interval was 474 ± 48 ms (491 ± 64 ms in probands vs 466 ± 35 ms in relatives, $p = 0.07$), 34 (64.1%) patients showed prolonged QTc [16 (88.9%) of probands vs 18 (51.4%) of relatives, $p = 0.007$] and 14 (26.4%) had abnormal T-waves morphology [7 (38.9%) of probands vs 7 (20%) of relatives, $p = 0.1$].

The genetic study of probands revealed that 4 (22.2%) patients carried mutations in *KCNQ1* gene, 4 (22.2%) in *KCNH2* gene, 1 (5.6%) in *KCNE2* gene, 2 (11.1%) in *KCNJ2* gene and in 7 (38.9%) probands the genotype was unidentified. The total of patients with mutations in LQTS genes after family screening was: 10 (18.9%) *KCNQ1*, 19 (35.8%) *KCNH2*, 1 (1.9%) *KCNE2*, 6 (11.3%) *KCNJ2* gene. In 17 (32.1%) patients the genotype was unidentified.

Beta-blocker (BB) therapy was recommended in all patients, and 45 (90%) of surviving patients initiated this treatment. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) was not implanted in patients who suffered resuscitated SD because they had severe neurological damage and/or they refused the implant. In a mean follow-up of 4.3 ± 2.6 years, 2 patients had SD (one of them had refused BB therapy and the other was under BB, both cardiac autopsies were normal) and 1 patient underwent left cardiac sympathetic denervation. The other patients have remained asymptomatic under treatment with BB.

The c.1685A>G, p.H562R heterozygous variant was detected in exon 7 of the *KCNH2* gene of a proband with history of syncope that suffered a resuscitated SD. This variation causes an amino acid change histidine 562 to arginine in the S5 transmembrane domain, involved in the pore region of the channel. This amino acid is located in a highly conserved region between the species. Bioinformatic study of the mutation was performed, resulting in a pathogenic variant. A total of 13 carriers of the mutation were identified in the family. The mean QTc in carriers was 493 ± 42 ms (QTc 517 ± 57 ms in symptomatic carriers vs 477 ± 33 ms in asymptomatic carriers, $p = 0.28$). 3 (23%) carriers presented a normal QTc, and 6 (46%) had symptoms [4 syncope, 1 SD and 1 aborted SD (proband)]. 3 (23%) carriers showed typical bifid T-waves of LQT2. After treatment with BB, 11 out of 12 carriers (92%) remained asymptomatic at 4.7 years follow-up (a patient required left cardiac sympathetic denervation). There was a SD in a patient who refused treatment. The QTc shortening with BB was 50 ± 37 ms (QTc 493 ± 46 ms before treatment vs 442 ± 19 ms under treatment; $p = 0.002$).

Part 2

Changing from supine to standing position caused a significant increase in the QTc in LQTS group compared with controls (QTc_{standing} LQTS 528 ± 46 vs controls 420 ± 15 ms, $p < 0.0001$; Δ QTc LQTS 78 ± 40 vs controls 8 ± 13 ms, $p < 0.0001$). This response was observed

in all types of LQTS, and no significant differences were noted between LQT1 and LQT2 groups ($QTc_{standing}$ LQT1 526 ± 17 vs LQT2 536 ± 50 ms, $p = 0.6$; ΔQTc LQT1 65 ± 16 vs LQT2 78 ± 42 ms, $p = 0.5$). Typical ST-T-wave patterns appeared with the standing in all LQTS patients, even in those with morphologically normal repolarization at baseline. In contrast, in most subjects of the control group the normal T-waves of supine position remained unchanged with the standing [10 (24%) controls developed unspecific low-amplitude T-waves with the postural change]. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves of $QTc_{standing}$ and ΔQTc showed a significant increase in the diagnosis value respect to baseline QTc interval (AUC 0.99 vs 0.85; $p < 0.001$).

For a cutoff point of 90% sensitivity, the specificity increased from 58% for QTc_{supine} to 100% for both $QTc_{standing}$ and ΔQTc . On the other hand, $QTc_{standing}$ and ΔQTc decreased significantly under BB treatment ($QTc_{standing}$ 538 ± 48 ms before treatment vs 440 ± 32 ms under treatment, $p < 0.0001$; ΔQTc 77 ± 40 ms before treatment vs 14 ± 16 ms after treatment, $p < 0.0001$). The decrease in QT measurements under BB therapy was observed in all types of LQTS and in patients with unidentified genotype.

Part 3

Global HCM population showed the following ECG intervals: QTc 446 ± 29 ms, JTc 340 ± 28 ms and QRS 101 ± 19 ms. 104 (35.6%) patients presented $QTc > 450$ ms (> 460 ms females) (group II), and 30 (10.3%) patients had a $QTc > 480$ ms (group B). Both JTc and QRS , in a multivariate linear regression model, showed an independent correlation with QTc interval ($p < 0.001$).

Group B patients were significantly more symptomatic (40 vs 23%, $p = 0.045$) and had worse NYHA functional class at diagnosis (1.9 ± 0.7 vs 1.6 ± 0.8 , $p = 0.007$) than group A. However, differences did not reach statistical significance when compared groups I and II. Groups II and B had higher maximum left ventricular hypertrophy (MLVH) compared with I and A respectively (group II/I 21.4 ± 4.8 vs 19.1 ± 5 mm, $p < 0.001$; group B/A 23.3 ± 5.3 vs 19.5 ± 4.9 mm, $p = 0.001$) but only group B patients were more likely to be obstructive (60.0 vs 33.6%, $p = 0.004$). There was a positive correlation of QTc with MLVH ($r = 0.24$, $p < 0.001$) and left ventricular outflow tract basal gradient ($r = 0.11$, $p = 0.005$). Group II and B were more likely to have atrial fibrillation (AF) than group I and A respectively (group II/I 30 vs 20%, $p = 0.05$; group B/A 37 vs 22%, $p = 0.05$). When stratified by left atrium (LA) size, in the subgroup of patients with LA diameter > 45 mm, there was a higher prevalence of AF in patients with $QTc > 480$ ms [80% (4 of 5 patients) in group B vs 29% (19 of 65 patients) in group A, $p = 0.045$]. In the multivariate logistic regression model the MLVH and the presence of obstruction remained significant in predicting a $QTc > 480$ ms ($p = 0.001$ and $p = 0.027$ respectively).

In the overall cohort, 27 patients (9.2%) underwent ICD implantation (2 in secondary prevention and 25 in primary prevention). In the follow-up period, 5 patients received

appropriate ICD discharges, and 2 patients anti-tachycardia pacing, presenting all patients with ICD therapies a QTc < 480 ms. No differences in the presence of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) on Holter or ICD monitoring were observed between groups. Our study showed an annual mortality from any cause of 2.6% (0.4% for SD, 1.2% for heart failure, 0.2% for stroke and 0.8% for non-cardiac cause). No differences in the overall mortality, HCM-related death or stroke were observed between groups according to the QT interval.

Cardiac magnetic resonance was performed in 79 (27%) patients, and 43 (54%) had positive late gadolinium enhancement (LGE). In group A, 72 of 36 (50%) patients showed fibrosis compared to 7 of 7 (100%) in group B ($p = 0.01$) (no significant differences were observed between groups I and II). Patients with fibrosis had higher MLVH than those without LGE (21.2 ± 6.0 vs 17.7 ± 3.1 mm, $p = 0.002$). Prevalence of NSVTs on Holter was higher in patients with fibrosis (82.3% vs 9.1%, $p = 0.013$) and all patients who had NSVTs in ICD monitoring (78%) showed fibrosis.

A total of 109 of 292 (37,3%) patients were genotype positive. Of these, 83 (76,1%) had mutations in the MYBPC3 gene, 23 (21,1%) in the MYH7 gene and 3 (2.8%) in the troponin T type 2 cardiac gene (TNNT2). Genotype-positive patients had longer QTc interval ($451,0 \pm 31,5$ vs $443,5 \pm 28,0$ ms, $p = 0,03$) and MLVH ($21,0 \pm 6,0$ vs $19,2 \pm 4,3$ mm, $p = 0,004$). Por lo tanto, los pacientes con QTc > 480 ms tenían más frecuentemente genotipo positivo ($p = 0,05$).

Conclusions

A comprehensive family study is essential in suspected LQTS patients to complete the diagnosis, and in the evaluation of patients with diagnosed LQTS to identify relatives susceptible to receive treatment. The *KCNH2*-H562R missense mutation was associated to LQTS in the large family studied. The phenotype of this mutation is heterogeneous and variable, and its localization at the pore region of the channel confers to carriers a high risk of arrhythmic events.

Evaluation of QTc prolongation with the simple maneuver of standing, showed high sensitivity and specificity for the identification of LQTS patients. In addition, the QTc response to standing could be important in monitoring the effect of beta-blocker therapy in LQTS patients.

Finally, HCM patients have an increased QTc interval compared to overall healthy adults. The limit of QTc >480ms, and not the cut-off established for individuals without structural disease, was associated with more severe structural involvement and worse functional class. However, a prolonged QTc was not related with increased arrhythmic risk or adverse clinical outcomes in the population studied.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.	Pág. 1
INTRODUCCIÓN.	Pág. 5
1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA, DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DE SQT.	Pág. 7
1.1. Introducción histórica.	Pág. 7
1.2. Definición del SQT.	Pág. 9
1.2.1. Medida del intervalo QT.	Pág.11
1.2.2. Valores de normalidad del intervalo QT.	Pág. 13
1.3. Epidemiología del SQT.	Pág. 25
2. GENÉTICA DEL SQT.	Pág. 16
2.1. Principales canales asociados al SQT.	Pág. 18
2.1.1. Canales de potasio.	Pág. 18
2.1.2. Canales de sodio.	Pág. 19
2.2. Clasificación genética del SQT.	Pág. 20
2.2.1. Subtipos frecuentes de SQT.	Pág. 22
2.2.2. Subtipos infrecuentes de SQT.	Pág. 24
2.2.3. SQT asociado a manifestaciones extracardiacas.	Pág. 26
2.3. Recomendaciones del estudio genético en el SQT.	Pág. 27
3. MECANISMOS DE ARRITMOGÉNESIS.	Pág. 28
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	Pág. 32
4.1. Eventos arrítmicos.	Pág. 33
4.2. Alteraciones electrocardiográficas.	Pág. 34
5. DIAGNÓSTICO.	Pág.36
6. ESTUDIO DEL PACIENTE CON SQT O CON SOSPECHA DE SQT.	Pág. 38
6.1. Test de provocación con adrenalina.	Pág. 38
6.2. Prueba de esfuerzo.	Pág. 41
6.3. Test de bipedestación.	Pág. 42
6.4. ECG-Holter de 24 horas.	Pág. 42
7. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SQT.	Pág. 43
7.1. Síntomas.	Pág. 43
7.2. Duración del intervalo QT.	Pág. 43
7.3. Edad y sexo.	Pág. 45
7.4. Genética	Pág. 46
8. TRATAMIENTO DEL SQT.	Pág.48
8.1. Medidas generales.	Pág. 48
8.2. Fármacos beta-bloqueantes.	Pág. 48
8.3. Desfibrilador automático implantable.	Pág. 49
8.4. Simpatectomía izquierda.	Pág. 51

8.5. Otras medidas terapéuticas.	Pág. 51
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	Pág. 55
MATERIAL Y MÉTODOS.	Pág. 59
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.	Pág. 61
1.1. Población de pacientes con SQTl evaluados con el test de la bipedestación.	Pág. 61
1.2. Población de pacientes con MCH en los que se evaluó el intervalo QT y su significado.	Pág. 61
2. EVALUACIÓN CLÍNICA.	Pág. 62
3. VARIABLES PRINCIPALES DE FENOTIPO.	Pág. 63
3.1. Electrocardiograma.	Pág. 63
3.1.1. Test de bipedestación.	Pág. 64
3.2. Ecocardiograma doppler.	Pág. 64
3.3. Test de provocación farmacológica con adrenalina.	Pág. 65
3.4. Otras exploraciones complementarias.	Pág. 65
3.4.1. Registro ECG-Holter de 24 horas.	Pág. 65
3.4.2. Ergometría: respuesta del QT al ejercicio.	Pág. 65
4. ESTUDIO GENETICO.	Pág. 66
5. PACIENTES CON MCH EN LOS QUE SE EVALUÓ EL INTERVALO QT.	Pág. 67
5.1. Evaluación clínica.	Pág. 67
5.2. Variables principales de fenotipo.	Pág. 67
6. ASPECTOS ÉTICOS.	Pág. 69
7. ANÁLISIS DE DATOS.	Pág. 70
RESULTADOS.	Pág. 71
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO INICIAL CON SQTl CONGÉNITO.	Pág. 73
2. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN <i>KCNH2-H562R</i>.	Pág. 81
2.1. Características clínicas de los portadores de la mutación <i>KCNH2-H562R</i> .	Pág. 81
2.2. Características electrocardiográficas de los portadores de la mutación <i>KCNH2-H562R</i> .	Pág. 86
2.3. Estudio genético.	Pág. 87
3. EVALUACIÓN DEL TEST DE BIPEDESTACIÓN EN EL SQTl CONGÉNITO.	Pág. 89
3.1. Respuesta del intervalo QT a la bipedestación.	Pág. 90
3.2. Patrones de onda T basales y con la bipedestación.	Pág. 91
3.3. Efecto del tratamiento beta-bloqueante.	Pág. 94

3.4. Valor diagnóstico del test de bipedestación.	Pág. 97
4. VALORACIÓN DEL INTERVALO QT EN LA MCH.	Pág. 98
4.1. Distribución del intervalo QT en la MCH.	Pág. 98
4.2. Relación entre el intervalo QTc y las características clínicas en la MCH.	Pág. 100
4.3. Eventos arrítmicos.	Pág. 106
4.4. Eventos clínicos en el seguimiento.	Pág. 107
4.5. Presencia de fibrosis e intervalo QTc.	Pág. 108
4.6. Genotipo.	Pág. 109
DISCUSIÓN.	Pág. 111
1. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SQTL	Pág. 113
2. DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE LOS PACIENTES PORTADORES DE LA MUTACIÓN <i>KCNH2</i>-H562R.	Pág. 114
1.1. Mutaciones en <i>KCNH2</i> que afectan al poro del canal de potasio (hERG1).	Pág. 114
1.2. Correlación genotipo-fenotipo de la mutación <i>KCNH2</i> -H562R.	Pág. 115
1.3. Epilepsia y SQTL.	Pág. 116
1.4. Desencadenantes de eventos en el SQTL.	Pág. 117
1.5. Tratamiento.	Pág. 117
3. VALOR DEL TEST DE BIPEDESTACIÓN EN EL SQTL CONGÉNITO.	Pág. 118
4. DISTRIBUCIÓN Y SIGNIFICADO DEL INTERVALO QT EN LA MCH.	Pág. 122
CONCLUSIONES.	Pág. 127
REFERENCIAS.	Pág. 131
ANEXOS.	Pág. 159
DIFUSIÓN DE RESULTADOS.	Pág. 161

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

AI: aurícula izquierda.

BB: beta bloqueantes.

DAI: desfibrilador automático implantable.

DPA: duración del potencial de acción.

DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo.

DTR: dispersión transmural de la repolarización.

DTSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo.

ECG: electrocardiograma.

FA: fibrilación auricular.

FC: frecuencia cardiaca.

FV: fibrilación ventricular.

GPMVI: grosor parietal máximo ventricular izquierdo

hERG: human ether-a-go-go-related gene.

HTA: hipertensión arterial

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

I_{Ca-L}: corriente de calcio tipo L.

I_{K1}: corriente de potasio rectificadora de entrada.

I_{KACH}: corriente de potasio activada por acetilcolina.

I_{Kr}: corriente de potasio de rectificación tardía rápida.

I_{Ks}: corriente de potasio de rectificación tardía lenta.

I_{Na}: corriente de sodio.

I_{Na-Ca}: corriente de intercambio Na⁺/Ca⁺²

lpm: latidos por minuto.

MCH: miocardiopatía hipertrófica.

ms: milisegundos.

MS: muerte súbita

MSR: muerte súbita resucitada.

PA: potencial de acción.

QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca.

QTc_{dec}: intervalo QT corregido en posición de decúbito supino.

QTc_{bip}: intervalo QT corregido en bipedestación

ΔQTc: Incremento del intervalo QTc que se produce al pasar de decúbito supino a bipedestación ($QTc_{bip} - QTc_{dec}$)

QTL1-13: síndrome de QT largo tipo 1-13.

RPA: respuesta presora anormal.

RTG: realce tardío de gadolinio.

SQTL: síndrome de QT largo.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RTG: realce tardío de gadolinio.

TA: tensión arterial

TdP: *Torsade de Pointes*.

TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo.

TV: taquicardia ventricular.

TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

TVP: taquicardia ventricular polimórfica.

VI: ventrículo izquierdo.

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA, DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE QT LARGO

1.1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.

La primera descripción formal clínica y electrocardiográfica del síndrome de QT largo (SQTL), se realizó en 1957 por *A. Jervell* y *F. Lange-Nielsen* (1). Sin embargo, existen varios casos relatados anteriormente en la literatura médica, que sugieren la sospecha de la existencia de la enfermedad previamente. Así pues, en 1856 *FL. Meissner* (2) expone probablemente el primer caso de SQTL en una niña sorda que sufre un síncope y muere al ser amonestada públicamente en la escuela. Aproximadamente 50 años más tarde, *L. Morquio* (3) narra la historia de una gran familia uruguaya en la que varios hermanos sincopan y mueren en edad temprana y en 1937 *AD. Latham* y *TA. Munro* (4) relatan que todos los niños de un matrimonio en el que había consanguinidad “estaban hechizados” por tener sordera congénita y convulsiones. En 1953, *KM. Herrlin* y *J. Möller* (5) describen por primera vez en un niño con sordera congénita y síncope de repetición, las características electrocardiográficas del SQTL: bradicardia, intervalo ST y ondas T anormales en todas las derivaciones precordiales y un intervalo QT prolongado. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la primera descripción completa de una familia con SQTL congénito fue realizada por *A. Jervell* y *F. Lange-Nielsen* en 1957 (1). En esta familia había cuatro niños con sordera neurosensorial congénita, síncope de repetición y con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG); tres de los cuatro niños sufrieron muerte súbita (MS); los progenitores estaban asintomáticos, tenían un ECG normal y no presentaban problemas de audición, por lo que se especuló que dicho síndrome podría tener una herencia autosómica recesiva. Más tarde, en 1963-1964 *C. Romano* y *OC. Ward* (6;7) publicaron dos familias en la que varios miembros de las mismas, heredaban de manera autosómica dominante un fenotipo con prolongación del intervalo QT, síncope y MS, sin déficits auditivos asociados.

En 1966, *F. Yanowitz* (8) describe que el intervalo QT se puede prolongar tanto por estelectomía derecha como por estimulación del ganglio estrellado izquierdo. Tras estos hallazgos, *AJ. Moss* y *J. McDonald* (9) realizan en 1971 la primera denervación simpática quirúrgica a través de la extirpación del ganglio estrellado en un paciente con SQTL refractario a tratamiento antiarrítmico. Unos años más tarde, *Peter J. Schwartz* y *A. Malliani* exponen la alternancia de la onda T como segunda característica electrocardiográfica en pacientes afectados de SQTL (10), pudiendo inducir de forma experimental este fenómeno electrocardiográfico mediante estimulación de la ganglio estrellado izquierdo. *PJ. Schwartz* es responsable también de la demostración del efecto

de la estelectomía unilateral derecha e izquierda en el umbral de la fibrilación ventricular (FV) (11).

AJ. Moss, muy interesado en la importancia de esta entidad patológica, inició en 1979 junto a *PJ. Schwartz* y *RS. Crampton* el “Registro Internacional del SQT”, realizándose en 1985 la primera publicación de los datos del mismo (12). Fue también en 1985 cuando *PJ. Schwartz* publicó los criterios diagnósticos para el SQT, modificados en 1993 (13), que continúan vigentes actualmente y representan una importante guía en la evaluación inicial de los casos potenciales.

En 1986 *AJ. Moss* y *PJ. Schwartz* sugirieron por primera vez que el fundamento fisiopatológico del síndrome podía estar en relación con una alteración en la regulación de las corrientes repolarizantes de potasio. Sin embargo, el punto de inflexión vendría en 1991 de la mano de *M. Keating* (14), que llevó a cabo uno de los progresos más importantes en esta enfermedad, al relacionar el SQT con el locus Harvey ras-1 en el brazo corto del cromosoma 11. En el año 1995 se describen los principales genes implicados (15;16), que son responsables de los tipos 1 a 3 del SQT (QTL1-3). Coetáneamente, el SQT se reconoce por primera vez como una canalopatía cardíaca, siendo probablemente la canalopatía mejor estudiada hasta la fecha. A partir de este momento, comienza de forma acelerada el descubrimiento de los diferentes genes responsables de los 13 tipos de este síndrome descritos en la actualidad (QTL1-13). Así pues, con la introducción de la genética molecular, se han reescrito el diagnóstico y el manejo del SQT, incorporándose datos de estudios de correlación genotipo-fenotipo que han revelado la complejidad y la heterogeneidad de esta enfermedad.

En el año 2003, *SG. Priori* propone un esquema para la estratificación del riesgo de estos pacientes basado en el tipo de QTL, en el sexo y en el valor del intervalo QT corregido (17); y en el 2010 se crea el “European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry” (18), con la finalidad de actualizar los criterios de implante de desfibrilador automático implantable (DAI) y reevaluar otras opciones terapéuticas existentes.

Los continuos avances en genética molecular y en la fisiopatología de la enfermedad han hecho que las publicaciones relacionadas con el SQT hayan crecido de manera exponencial en los últimos años (Figura 1).

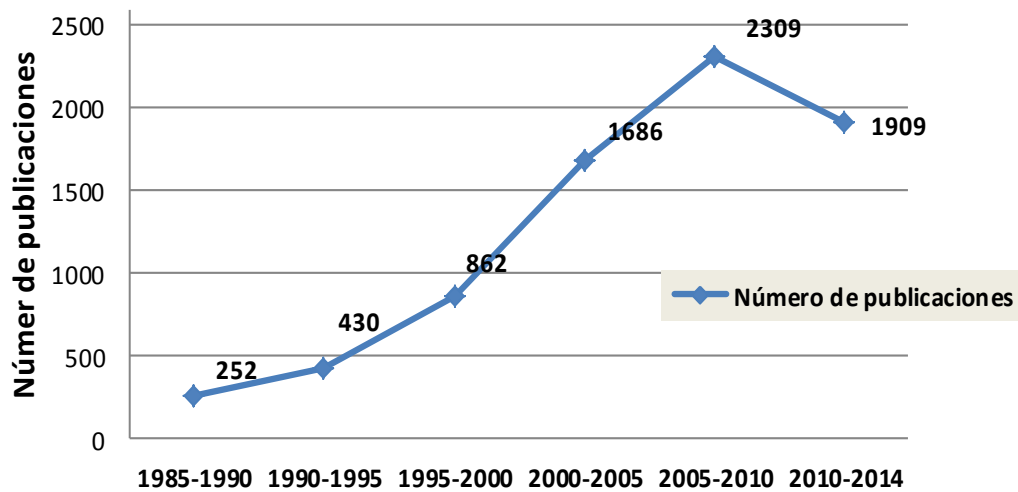


Figura 1. Evolución del número de publicaciones en Medline relacionadas con el SQT (“long QT syndrome”) en los últimos años.

1.2.- DEFINICIÓN DEL SQT

El SQT es una alteración de la repolarización ventricular miocárdica caracterizado por una prolongación congénita o adquirida del intervalo QT en el ECG. El alargamiento del intervalo QT produce síncope secundarios a taquicardias ventriculares polimórficas (TVP) denominadas “*Torsade de Pointes*” (TdP) y MS (19;20).

La prolongación del intervalo QT puede ser:

- a) Congénita o SQT congénito: síndrome arrítmico hereditario sin evidencia de cardiopatía estructural, englobándose por tanto en el grupo de las enfermedades eléctricas primarias del corazón o canalopatías. El SQT congénito está causado por distintas alteraciones en los diferentes canales iónicos que intervienen en el potencial de acción (PA), produciéndose en la mayoría de las ocasiones una prolongación del mismo (ver el apartado 3 de la introducción). En la actualidad existen 13 tipos de SQT congénito que se describirán de forma exhaustiva en el apartado 2.1 de la introducción.
- b) Adquirida o SQT adquirido: secundario fármacos, alteraciones metabólicas/electrolíticas, bradiarritmias, isquemia miocárdica y en ocasiones a hipertrofia ventricular (21-23). En la tabla 1 aparecen recogidas las principales causas de prolongación adquirida del QT. “The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (CERT)” proporciona en la web: <http://crediblemeds.org/> la lista completa de fármacos que producen prolongación del intervalo QT, así como una clasificación según el grado de riesgo

arrítmico que tienen cada uno de ellos (24). La causa farmacológica más común de la prolongación del intervalo QT es la inhibición de la corriente de potasio de rectificación tardía rápida (I_{Kr}), aunque algunos fármacos que inhiben la I_{Kr} también inhiben la corriente de potasio de rectificación tardía lenta (I_{Ks}) o múltiples canales iónicos al mismo tiempo (21;22;25;26). Es frecuente que los pacientes que presentan prolongación del intervalo QT por fármacos, tengan una causa genética subyacente.

Tabla 1. Agentes potencialmente torsadogénicos más frecuentes (21;22;25;26).

Fármacos
<p>Fármacos antiarrítmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase IA: quinidina, procainamida, disopiramida • Clase III: sotalol, amiodarona, dronedarona, ibutilide, dofetilide <p>Antibióticos: Eritromicina, claritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol</p> <p>Antifúngicos: ketoconazol</p> <p>Antihistamínicos: Terfenadina, astemizol</p> <p>Fármacos psicotrópicos: clorpromazina, tioridazina, imipramina, amitriptilina, antidepresivos, haloperidol, droperidol, sertindol.</p> <p>Antagonistas colinérgicos: Cisapride , insecticidas organofosforados</p> <p>Antagonistas de los receptores serotoninérgicos: Ketanserina</p> <p>Inhibidores de los receptores serotoninérgicos: Fluoxetina</p> <p>Diuréticos: Indapamida</p> <p>Inotrópicos: Amrinona, milrinona</p> <p>Otras drogas: Citratos (transfusiones sanguíneas masivas), vasopresinas, carbamacepina</p>
Alteraciones metabólicas
Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
Hipotiroidismo
Bradiarritmias
Disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculo-ventricular
Desnutrición
Anorexia nerviosa, dietas proteicas líquidas, enfermedad celíaca
Injuria del sistema nervioso
Hemorragia subaracnoidea, hematoma talámico

1.2.1.- MEDIDA DEL INTERVALO QT

El intervalo QT es el período de tiempo comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T. Se expresa en milisegundos y se debe medir preferentemente en DII y V5 (27), puesto que es en estas derivaciones donde se ha documentado el mayor poder predictivo (28).

Los métodos automáticos/digitales de medida del QT deben corroborarse siempre con métodos manuales para evitar errores de medida. Un ECG estándar realizado a una velocidad del papel de 25mm/s y una amplitud de 10mm/mV es adecuado para la medida, ya que velocidades mayores puede producir distorsión de ondas de baja amplitud como las ondas U. El intervalo QT se adapta a los cambios en la frecuencia cardiaca (FC) con un retraso conocido como histéresis de QT, por lo que en los individuos que no presentan un ritmo sinusal estable, se pueden llevar a cabo errores significativos en la medida del intervalo QT mediante la forma convencional. En estos casos, se pueden utilizar métodos de representación de los intervalos QT frente a los intervalos RR y calcular el patrón de QT-RR histéresis (29). De manera práctica, en caso de ausencia de ritmo sinusal estable como en la fibrilación auricular (FA) o en la arritmia sinusal, el intervalo QT debe ser determinado como el valor medio del obtenido en al menos 3-5 ciclos/cardiacos (30;31).

El intervalo QT puede ser medido por diferentes métodos como el “método de la tangente” (Figura 2) en el que el final de la onda T es determinado por la intersección de una línea extrapolada en la línea isoeletrica TP y la línea tangente a la pendiente descendente de la onda T, o el “método umbral” en el que el final de la onda T está determinado por el punto en el que el final de la onda T se une a la línea base isoeletrica.

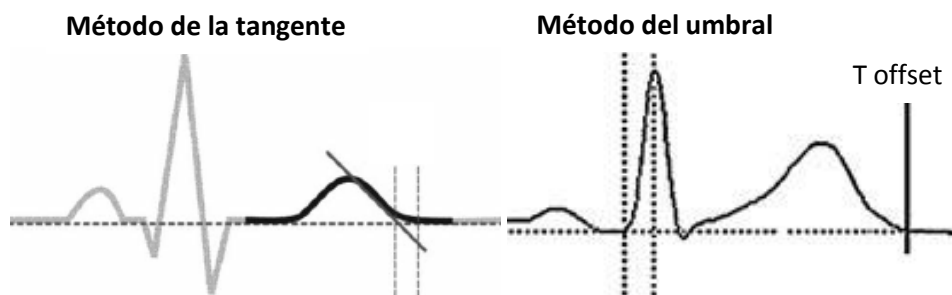


Figura 2. Métodos de medida de la onda T

En ocasiones, la aparición de una onda U puede dificultar la medida del intervalo QT, por lo que debemos de tener una serie de consideraciones (29):

- Cuando la onda T se sigue de una onda U bien diferenciada, el final del intervalo QT viene definido, por la intersección de la rama descendente de la onda T (o de la tangente trazada a través de ella, según el método utilizado) con la línea de base, excluyendo la onda U.
- Si aparece una onda T bifásica, con ondas T1 y T2 de similar amplitud, el final de la onda T se calcula en el punto en el que el final de la onda T2 (o la tangente trazada a través de la rama descendente de T2) alcanza la línea de base.
- En el caso de que una segunda onda de baja amplitud interrumpa la porción terminal de una onda T de mayor amplitud, es difícil determinar si la segunda deflexión es una onda T bifásica o una onda U precoz. En estos casos se recomienda medir tanto el intervalo QT (final de la onda T como el nadir entre la onda T y onda U) como el intervalo QTU (final de la repolarización medido al final de la segunda onda). En general, las ondas T bifásicas suelen estar presentes en múltiples derivaciones, mientras que las ondas U se ven más frecuentemente en las derivaciones precordiales izquierdas.

Así pues, ante la existencia de ondas T bifásicas u ondas U, los métodos de medida anteriormente expuestos son bastante precisos si se realizan manualmente, en cambio, pueden generar errores importantes si las medidas se realizan de manera automatizada. Es por ello, que siempre se recomienda comprobar manualmente la medida del intervalo QT.

El intervalo QT incluye el complejo QRS, y por tanto engloba la despolarización y la repolarización ventricular. El intervalo QRS puede ser modificado por diversos factores (por ejemplo la presencia de un bloqueo de rama, el uso de fármacos antiarrítmicos de Clase Ic o la presencia de preexcitación ventricular); estos cambios en la despolarización pueden alterar la repolarización, de manera que el intervalo QT no reflejaría de manera precisa la duración de la repolarización. En estos casos, se puede medir el segmento JT (comprendido desde el final de la onda S al final de la onda T), como medida de la repolarización independiente de la despolarización. Sin embargo, los valores normales del segmento JT no están tan bien establecidos como para el intervalo QT.

El valor del intervalo QT depende de FC o longitud de ciclo R-R, por lo que debe ser ajustado en función de ésta, obteniendo así el intervalo QT corregido (QTc). Se han desarrollado fórmulas exponenciales, logarítmicas y lineales para el cálculo del QTc (Tabla 2).

Tabla 2. Fórmulas para calcular el QT corregido (29).

Método	Fórmula	Consideraciones
Exponencial		
Bazett	$QTc = QT/RR^{1/2}$	Ampliamente utilizado; posibles errores a FC bajas o elevadas
Fridericia	$QTc = QT/RR^{1/3}$	Ampliamente utilizado; resultados más consistentes a FC elevadas
Lineal		
Framingham	$QTc = QT + 0.154(1-RR)$	Corrección uniforme en amplio rango de FC
Hodges	$QTc = QT + 1.75(FC-60)$	
Rautaharju		
Varones <15 o >50 años	$QTP = (QT[FC+100])/656$	Corrección uniforme en amplio rango de FC
Mujeres	$QTP = (QT[FC+100])/656$	
Varones 15-50 años	$QTP = 100(QT)/([656/(1+0.001FC)] + 0.45-25)$	
Logarítmico		
Ashman	$QT = K1 \times \log(10 \times [RR+K2])$	Infraestima el QTc a FC bajas
Varones adultos	$K2 = 0.07, K1 = 0.380$	
Mujeres adultas	$K2 = 0.07, K1 = 0.390$	

FC, frecuencia cardiaca; QTc, intervalo QT corregido; QTP, intervalo QT previsto

De todas las fórmulas anteriormente expuestas, la usada más frecuentemente es la fórmula de Bazett ($QTc = QT/RR^{0.5}$, R-R expresado en segundos) (32). Sin embargo, cuando la FC es extremadamente alta o baja, la fórmula de Bazett puede sobreestimar o infraestimar respectivamente el intervalo QTc. Aunque se trata de la fórmula más extendida, en un estudio multicéntrico realizado por *Viskin et al* (33), menos del 40% de los médicos no cardiólogos, menos del 50% de los cardiólogos y más del 80% de los arritmólogos supieron medirlo correctamente. La fórmula de Fridericia que utiliza la raíz cúbica del intervalo RR (34), tiene las mismas limitaciones cuando la FC es baja, pero refleja un ajuste más preciso del intervalo QT en los individuos con taquicardia. A pesar de todo ello, es importante destacar que entre los 60 y los 90 latidos por minuto (lpm), que es el rango de FC usual en reposo, la mayoría de las fórmulas proporcionan valores similares de QTc.

1.2.2.- VALORES DE NORMALIDAD DEL INTERVALO QT

La fórmula de Bazett ha sido la más frecuentemente usada en los diferentes estudios acerca del intervalo QT, por lo que los valores de normalidad del intervalo QTc derivan de

esta fórmula. Como se muestra en la figura 3, existe un solapamiento en la distribución de los valores de QTc entre sujetos sanos y pacientes con SQTL confirmado genéticamente. Así pues, la media \pm desviación estándar del intervalo QTc del registro de pacientes con SQTL confirmado genéticamente evaluados en la Clínica Mayo hasta el año 2007, fue 482 ± 50 ms (rango 365-800ms) (35), presentado aproximadamente el 40% de los pacientes un QTc <460ms. Además, estos pacientes con SQTL y QTc normal se yuxtaponen con la distribución de los valores de QTc en la población sana, que al mismo tiempo incluye individuos sanos con QTc en el “límite alto de la normalidad”. En consecuencia, hay muchos más individuos sanos con QTc ligeramente aumentado o en el “límite alto de la normalidad” que pacientes con SQTL (prevalencia 1/2000 individuos) con QTc<480ms (aproximadamente el 50% de los pacientes con SQTL tienen QTc<480ms) (36).

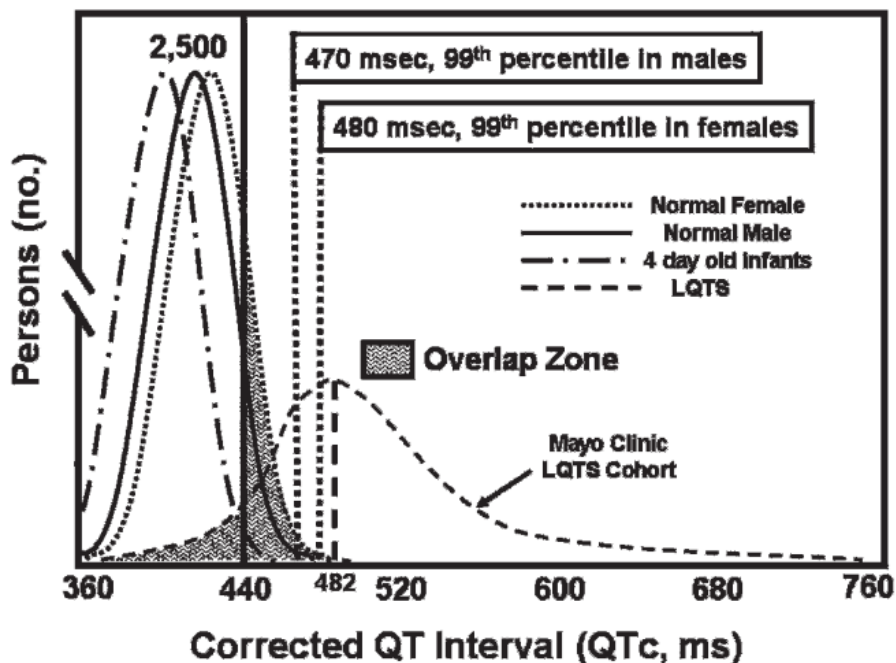


Figura 3. Distribución de los valores del intervalo QTc en pacientes con y sin SQTL. El valor “borderline” de 440ms, se muestra como una línea continua vertical. Destacar el importante solapamiento entre los valores de la población sana y de la población de pacientes con SQTL confirmado genéticamente evaluados en la Clínica Mayo. La media del intervalo QTc en mujeres postpuberales es 10ms mayor que en varones postpuberales. Modificado por *Taggart et al* (35).

Varias revisiones recientes han propuesto como “límite superior” el valor de 460 ms para individuos < 15 años, 470 ms para mujeres adultas y 450 ms para varones adultos (29;37), considerando como “borderline” cualquier valor de QTc entre el “límite superior” y los 20 ms inferiores a dicho valor. Otros autores han propuesto que cualquier intervalo QTc comprendido entre 440 y 470 ms debe ser etiquetado como “borderline” (38). Por otro lado, un documento de consenso europeo publicado en 2005 define QT prolongado

como todo aquel $>440\text{ms}$ en varones y 460ms en mujeres (39;40). Finalmente, las últimas “Recomendaciones para la Estandarización e Interpretación del Electrocardiograma” propuestas en 2009 por la AHA/ACCF/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society), sostienen que un intervalo $\text{QTc} \geq 450\text{ ms}$ en hombres o $\geq 460\text{ ms}$ en mujeres debe considerarse como prolongado (36;41;42).

En consecuencia, entre el 10-20% de los individuos de la población general presentan un intervalo QTc considerado “borderline” por alguna de las definiciones anteriormente mencionadas. La figura 4 refleja la probabilidad de presentar SQTl para un determinado valor de QTc en función del contexto clínico (36).

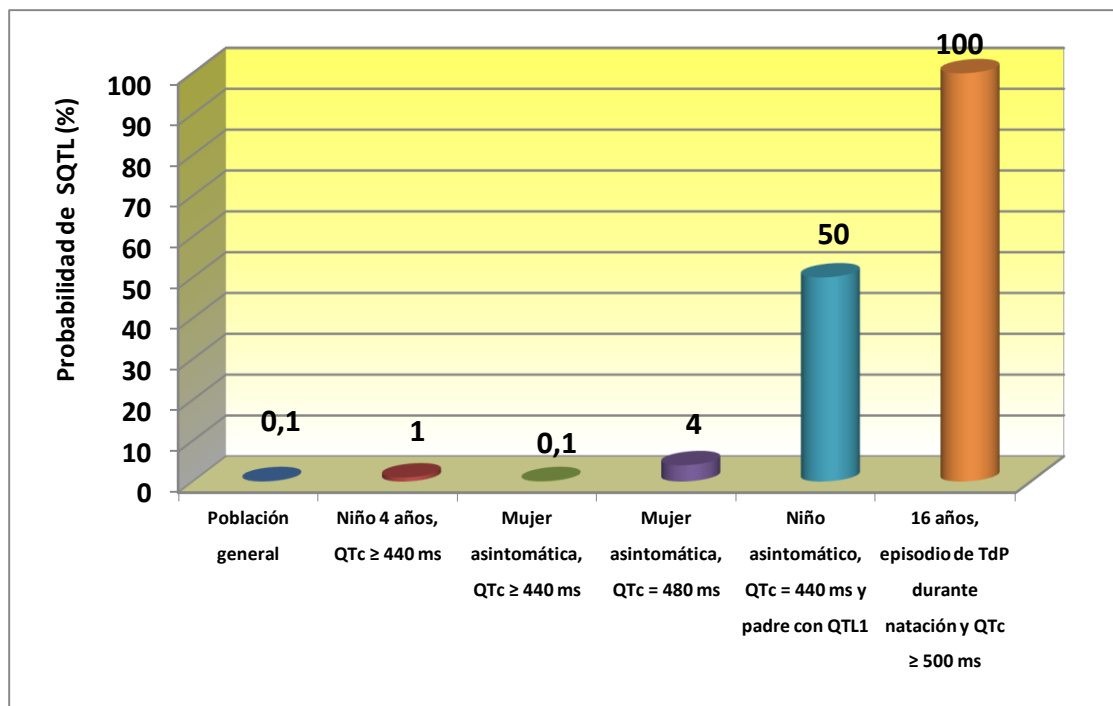


Figura 4. Importancia del contexto clínico en la probabilidad de tener un síndrome de QT largo (SQTl) (36). Destaca el bajo valor predictivo para SQTl de un intervalo $\text{QT} > 440\text{ms}$ en un individuo asintomático comparado con un paciente sintomático o con antecedentes familiares de sugestivos de SQTl. TdP, Torsade de Pointes.

1.3.- EPIDEMIOLOGÍA DEL SQTl

Pacientes afectados de SQTl han sido identificados en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, aunque el número de casos descritos en la raza negra africana y la afroamericana es muy escaso en comparación con el resto de razas o etnias (43). La prevalencia de SQTl en la raza caucásica ha sido establecida por un estudio

electrocardiográfico prospectivo complementado con screening molecular, que se realizó en 44.000 niños de 15-25 días de edad (44). Se identificaron mutaciones causales de SQTl en el 43% y 29% de los niños con un QTc >470ms y >460ms respectivamente. Estos hallazgos demuestran una prevalencia aproximada de 1:2000 niños nacidos vivos y aparentemente sanos (95% IC, 1:1583 a 1:4350). Sin embargo, esta prevalencia incluye sólo los niños con intervalo QTc prolongado, no teniendo en consideración el número significativo de pacientes con mutaciones positivas causales y QTc normal (SQTl oculto) (43).

2.- GENÉTICA DEL SQTl.

La clasificación del SQTl utilizada en el pasado se basaba en la presentación homocigota o heterocigota de la enfermedad, dando lugar a los síndromes de Jervell-Lange-Nielsen (con sordera) y Romano-Ward (sin sordera) respectivamente. Sin embargo, actualmente los pacientes con SQTl se clasifican en subtipos según el gen afectado.

La prolongación del intervalo QT en el ECG de superficie refleja el aumento de la duración del PA (DPA) de los miocitos ventriculares. En el SQTl congénito este aumento de la DPA se produce por un defecto genético a nivel de los canales iónicos cardiacos que conlleva de forma global un incremento de las corrientes despolarizantes o un descenso de las corrientes repolarizantes. En la figura 5 se muestra las principales corrientes iónicas implicadas en el PA de la célula cardiaca. Actualmente se conocen al menos 13 genes relacionados con el SQTl, codificando la gran mayoría de ellos proteínas estructurales o reguladoras de los canales iónicos cardiacos.

Los canales iónicos son proteínas transmembrana encargadas de transportar iones a través de la membrana celular, y por tanto, regulan los fenómenos eléctricos y contráctiles del cardiomiocito; concretamente los canales implicados en el SQTl son selectivos para el transporte de un solo ion y son dependientes de voltaje. Los canales iónicos son complejos macromoleculares constituidos por una unidad principal formadora del poro del canal (subunidad α) y por diversas proteínas accesorias o reguladoras (subunidades β) (Figura 6) (45). Así pues, la afectación de la función del canal puede ser producida tanto por alteración o disfunción de la proteína principal como de las proteínas reguladoras. La afectación de la subunidad α , como se detallará posteriormente, genera los tres tipos más comunes de SQTl (QTL1-3). En la clasificación actual el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen correspondería con la variante autosómica recesiva del QTL1 y QTL5

y el síndrome de Romano-Ward con el resto de subtipos de QTL descritos y que cursan con herencia autosómica dominante.

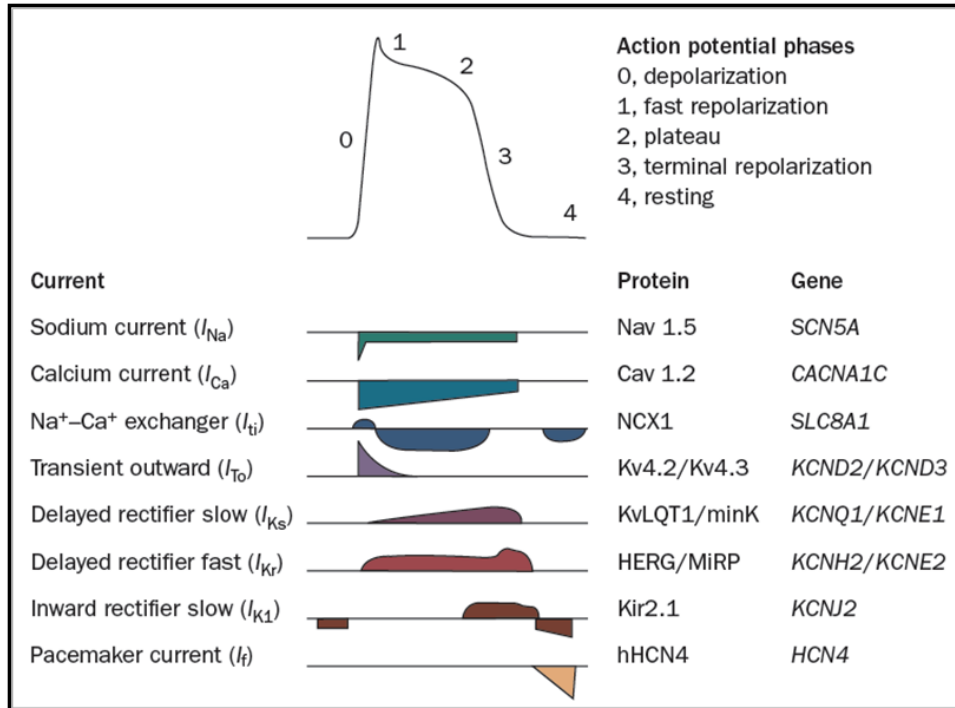


Figura 5. Principales corrientes iónicas implicadas en el potencial de acción de la célula miocárdica (46).

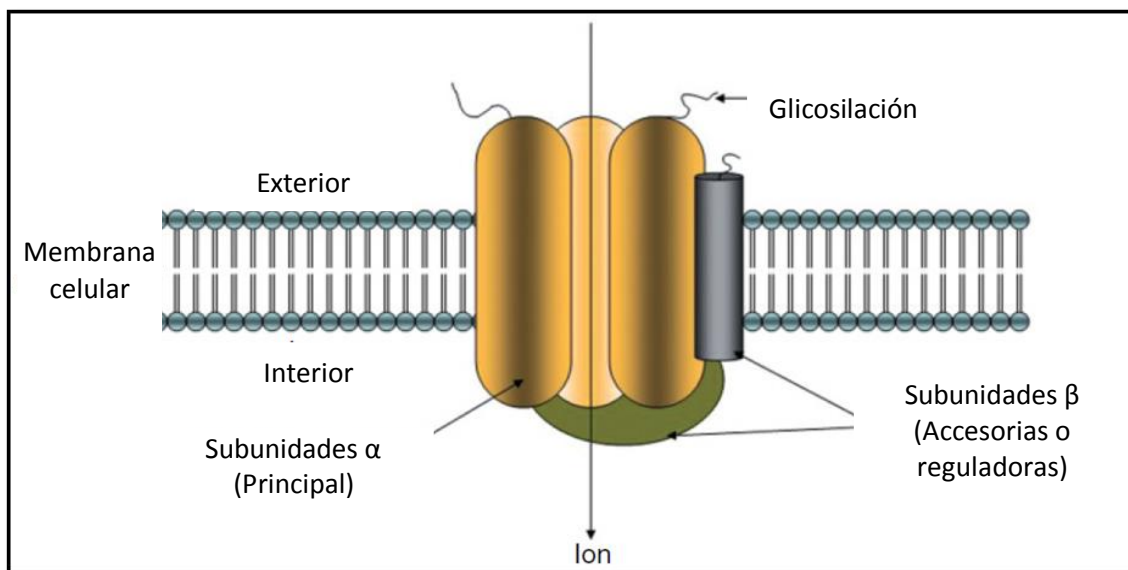


Figura 6. Esquema de la estructura de un canal iónico (47).

2.1.- PRINCIPALES CANALES ASOCIADOS AL SQT

En este apartado se describen los canales dependientes de voltaje más frecuentemente implicados en el SQT.

2.1.1.- CANALES DE POTASIO

El corazón posee diversos subtipos de canales selectivos al transporte del ion K^+ , cuya apertura es dependiente de voltaje (canales K_v). Se han identificado diferentes tipos de corrientes de potasio: 1) rectificadoras tardías: corriente de potasio de rectificación tardía ultrarrápida (I_{Kur}), corriente de potasio de rectificación tardía rápida (I_{Kr}) y corriente de potasio de rectificación tardía lenta (I_{Ks}); 2) rectificadoras de entrada: corriente de potasio rectificadora de entrada (I_{K1}), corriente de potasio activada por acetilcolina (I_{KACH}) y corriente de potasio modulada por la concentración intracelular de trifosfato de adenosina (I_{KATP}); y 3) las corrientes transitorias de salida: corriente de potasio transitoria rápida (I_{tof}) y corriente de potasio transitoria lenta (I_{tos}). En la figura 5 aparece esquematizado en el momento del PA en el que actúa cada corriente.

La mayoría de los canales de potasio son tetrámeros formados por la asociación no covalente de cuatro subunidades α (45). Cada subunidad α tiene seis dominios transmembrana denominados S1-S6 y una asa P, que forma el poro hidrofílico a través del cual pasan los iones de K^+ . La región S4 constituye el sensor de voltaje (controla si el canal se cierra o se abre en respuesta al potencial de membrana) y las regiones S5 y S6 participan en la formación del poro (figura 7). Las subunidades α son codificadas por los genes KCNQ1 (o KvLQT1) para la I_{Ks} y KCNH2 (o hERG: human ether-a-go-go-related gene) para la I_{Kr} . Estas subunidades α interactúan con subunidades reguladoras llamadas MiNK (I_{Ks}) (48) y MiRP (49), conocidas como subunidades β , que modulan la cinética del canal. Estas subunidades reguladoras son codificadas respectivamente por los genes KCNE1 y KCNE2.

Los canales de potasio tienen propiedades biofísicas distintas y una sensibilidad a los fármacos diferente. Por ejemplo, I_{Kr} es de activación rápida y se caracteriza por interactuar frecuentemente con diversos fármacos, mientras que I_{Ks} es de activación lenta y tiene la propiedad de ser regulada por el sistema nervioso autónomo vía PKA y proteína fosfatasa 1 (50).

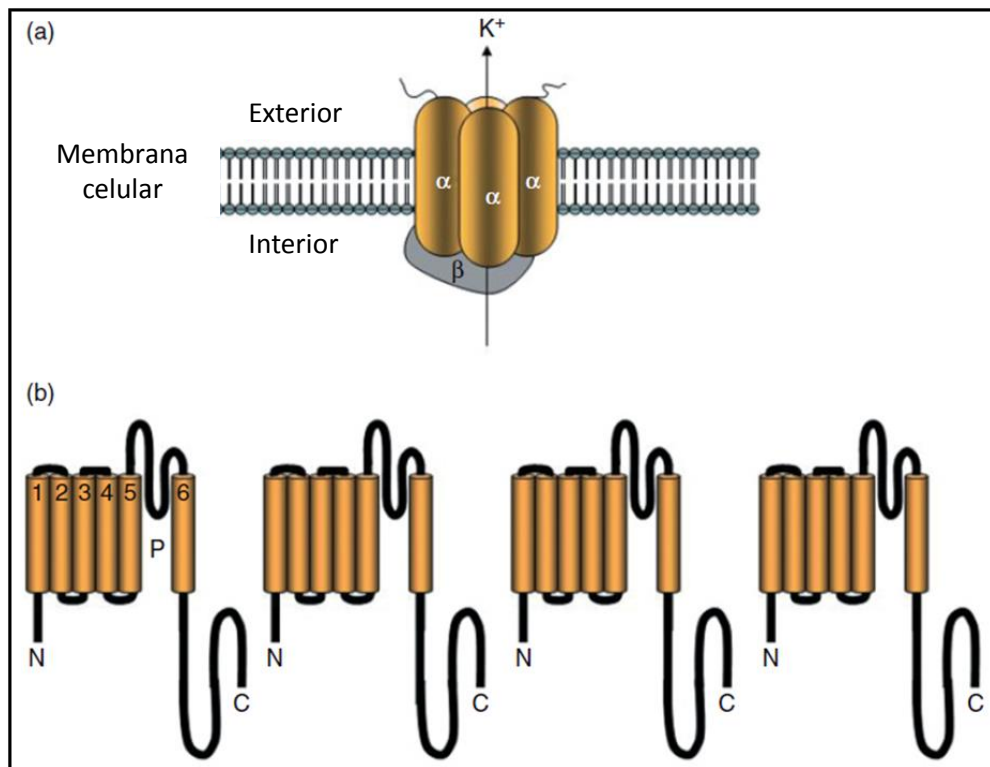


Figura 7. Estructura de los canales de potasio dependientes de voltaje (47). (a) Configuración esquemática del canal de potasio en la membrana celular, generado al asociarse cuatro subunidades α . En gris aparecen la subunidades β o reguladoras. (b) Cada subunidad α está compuesta por 6 dominios transmembrana (S1-S6), donde el segmento S4 constituye el sensor de voltaje, y los segmentos S5-S6 corresponden a las regiones del poro del canal.

2.1.2.- CANALES DE SODIO

Se han descrito nueve isoformas del canal de sodio dependiente de voltaje en el humano (Nav1.1-1.9) (51), predominando en el corazón la isoforma Nav1.5. En 1992, Gellens et al, clonaron y caracterizaron el gen SCN5A que codifica la isoforma cardiaca (52). A diferencia de los canales de potasio, los canales de sodio son monómeros, formados por una estructura principal o subunidad α de 260KDa, que abarca cuatro dominios homólogos unidos covalentemente (figura 8). Cada dominio tiene seis segmentos (S1-S6) conectados entre sí por asas intra y extra celulares (53). El cuarto segmento (S4) tiene residuos cargados positivamente y corresponde al sensor de voltaje. Entre los segmentos S5-S6 se encuentra la región formadora del poro del canal. Esta región es altamente selectiva para los iones de Na⁺, y cataliza su transporte a través de la membrana. Diversas subunidades auxiliares denominadas β , modulan la subunidad α (54;55). Se han descrito varios subtipos de subunidades β que han sido enumeradas de manera progresiva según el orden de descubrimiento (56-59).

En el SQT1 asociado a disfunción del canal de sodio Nav1.5 ocurre una inactivación inapropiada del canal, el cual permanece permeable a los iones de Na^+ cuando debería estar inactivado. Esta alteración ocasiona que durante la fase 2 del PA exista una pequeña pero continua corriente despolarizante que prolonga el PA.

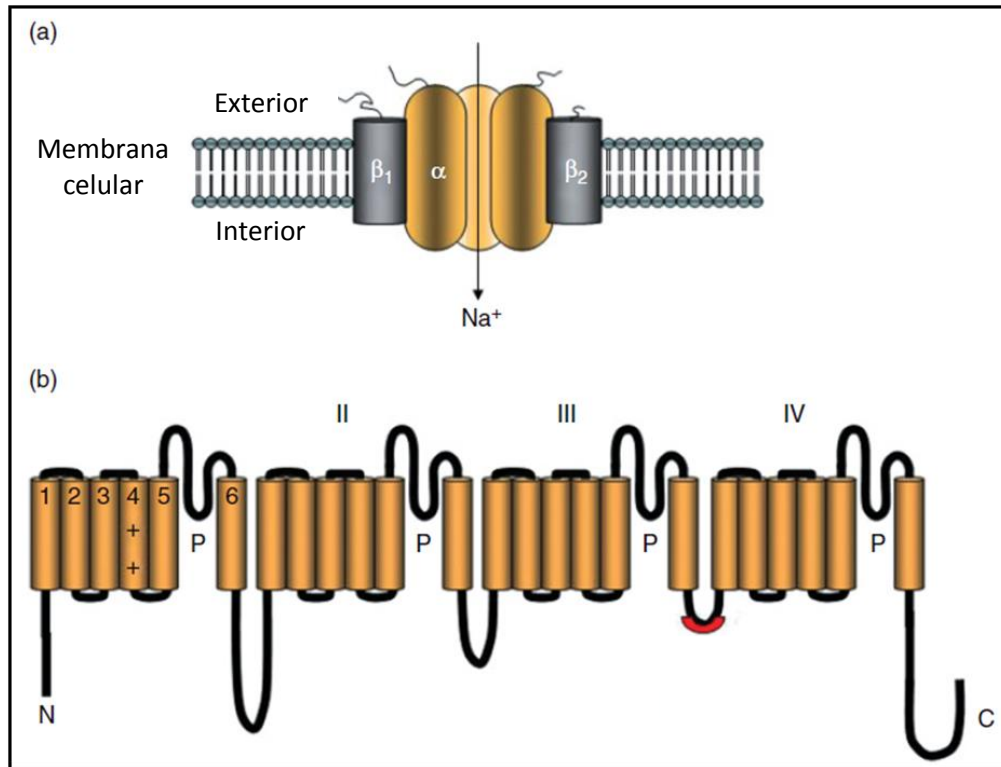


Figura 8. Estructura del canal de sodio dependiente de voltaje (47). (a) Configuración esquemática del canal de sodio en la membrana celular, constituido por una subunidad α . En gris aparecen la subunidades β o reguladoras. (b) La subunidad α del canal de sodio contiene cuatro dominios transmembrana homólogos constituidos por seis segmentos (S1-S6), el segmento S4 constituye el sensor de voltaje, y los segmentos S5-S6 corresponden a las regiones del poro del canal.

2.2.- CLASIFICACIÓN GENÉTICA DEL SQT1

Como se ha mencionado anteriormente, la clasificación inicial del SQT1 se basaba 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. Sin embargo, la clasificación utilizada en la actualidad se fundamenta en el diagnóstico genético. Hasta el momento se han descrito más de 700 mutaciones en 13 genes implicados en el SQT1 (QTL tipo 1 a 13) (tabla 3). Algunas de las bases de datos que recogen las mutaciones identificadas hasta el momento se pueden consultar en internet en las siguientes direcciones:

- <http://www.fsm.it/cardmoc/> (60)
- <http://www.genomed.org/LOVD/introduction.html> (61-63)
- http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/oth_mut.html (64)

Tabla 3. Genes involucrados en el síndrome de QT largo (65).

TIPO	GEN	CROMOSOMA	PROTEÍNA	DISFUNCIÓN
Subtipos frecuentes de SQTL (>1%)				
QTL1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Kv7.1	I_{Ks} , subunidad α . Pérdida de función
QTL2	<i>KCNH2</i>	7q35-q36	Kv11.1	I_{Kr} , subunidad α . Pérdida de función
QTL3	<i>SCN5A</i>	3p21	Nav1.5	I_{Na} , subunidad α . Ganancia de función
Subtipos infrecuentes de SQTL (<1%)				
QTL4	<i>ANK2</i>	4q25-q27	Anquirina-B	Proteína estructural adaptadora. Pérdida de función.
QTL5	<i>KCNE1</i>	21q22	Mink	I_{Ks} , subunidad β . Pérdida de función.
QTL6	<i>KCNE2</i>	21q22	MiRP1	I_{Kr} , subunidad β . Pérdida de función.
QTL9	<i>CAV3</i>	3p25	Caveolina-3	Proteína de la membrana. Ganancia de función (Nav1.5).
QTL10	<i>SCN4B</i>	11q23	Navb4	I_{Na} , subunidad β . Ganancia de función (Nav1.5).
QTL11	<i>AKAP9</i>	7q21-q22.5	Yotiao	Molécula de anclaje. Pérdida de función (ej. Kv11.1).
QTL12	<i>SNTA1</i>	20q11.2	α 1-Sintrofina	Proteína del citoesqueleto, ganancia de función (Nav 1.5).
QTL13	<i>KCNJ5</i>	20q11.2	Kir3.4/Girk4	I_{KAch} , subunidad α . Pérdida de función.
SQTL asociado a manifestaciones extracardiacas (raro)				
JLN1 (JLNS; AR)	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Kv7.1	I_{Ks} , subunidad α . Pérdida de función.
JLN2 (JLNS; AR)	<i>KCNE1</i>	21q22	MinK	I_{Ks} , subunidad β . Pérdida de función.
LQT7 (SAT; AD)	<i>KCNJ2</i>	17q24.3	Kir2.1	I_{K1} , subunidad α . Pérdida de función.
LQT8 (ST; AD)	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Cav1.2	I_{Ca-L} subunidad α . Ganancia de función

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; JLNS, síndrome de Jervell-Lange-Nielsen; SAT, síndrome de Andersen-Tawil; ST, síndrome de Timothy.

La forma autosómica dominante (síndrome de Romano-Ward) (6;7) es con diferencia la más frecuente. Se ha demostrado que los alelos mutantes se transmiten más a menudo a la descendencia femenina (66), lo que explicaría el predominio femenino del síndrome. Por otro lado el SQT1 asociado a la sordera se hereda como rasgo autosómico recesivo (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen) (1), aunque se ha documentado que la variante de Romano-Ward también puede transmitirse como un trastorno recesivo (67-69).

Aproximadamente el 80% de los probandos con SQT1 pueden ser genotipados con éxito en la actualidad (70). Los pacientes con genotipos LQT1-3 constituyen más del 92% de los pacientes con SQT1 confirmado genéticamente (70). Dentro de estos tres subtipos, la gran mayoría de las mutaciones se encuentra en los genes *KCNQ1* y *KCNH2*, representando al menos el 75% de las mutaciones estudiadas (71;72). Las mutaciones más frecuentes son las de tipo “missense” (cambio en un nucleótido que provoca el cambio del aminoácido), que suponen aproximadamente el 70% del total, seguidas de las mutaciones “frame-shift” (inserciones/delecciones de nucleótidos que alteran el marco de lectura de la secuencia y pueden producir proteínas truncadas), las que afectan a “splice sites” (sitios de “corte y empalme” o mutación que altera o suprime la secuencia específica que indica el sitio en el que tiene lugar el splicing de un intrón), las “nonsense” (introducción de un codón de stop que puede producir una proteína truncada) y finalmente las delecciones/inserciones “in-frame” (no producen cambio en el marco de lectura de los tripletes) (71;72). Aunque casi todas las mutaciones son “privadas” o nuevas mutaciones, se han descrito algunos puntos mutacionales críticos (69;73;74). Así pues, *Napolitano et al.* observaron en un estudio prospectivo publicado en 2005 (75), que el 58% de los probandos con SQT1 portaban mutaciones en 64 codones no privados de los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*, por lo que los autores proponen que la evaluación inicial de estos codones podría mejorar la eficiencia del screening genético.

Las mutaciones compuestas, tanto en el mismo gen como en genes diferentes, son relativamente comunes en el SQT1. Se estima que aproximadamente un 8% de los pacientes con SQT1 presentan variantes en más de un gen relacionado con canales iónicos (71;76). El intervalo QT en estos casos suele ser más prolongado y la incidencia de arritmias es alta con un importante riesgo de MS (77). Según estos datos, sería aconsejable un método de detección sistemático de todos los genes del SQT1, aun cuando se encuentre una mutación causante en un gen determinado (69).

2.2.1.- SUBTIPOS FRECUENTES DE SQT1 (>1%)

La afectación de la subunidad α o formadora del poro del canal, genera los tres subtipos más comunes de SQT1: QTL1-3. Las mutaciones que afectan a estas subunidades

fueron las primeras identificadas y son las responsables de más del 70% de los casos de SQTl en la actualidad (72;75;78).

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 1 (QTL1)

Es el subtipo más frecuente (30-35% de los casos). El gen afectado es el *KCNQ1* o *KvLQT1* localizado en el cromosoma 11 (11p15.5), el cual codifica la subunidad α del canal de potasio I_{Ks} (Kv7.1). En la actualidad se conocen más de 250 mutaciones diferentes responsables de QTL1, siendo la mayoría de ellas mutaciones “*missense*” (61-64). Producen una pérdida de función de la corriente de potasio de rectificación tardía lenta, y por tanto, una disminución de la salida de potasio durante la fase 3 del PA que provoca una prolongación del PA.

La penetrancia del QTL1 es cercana al 61%, por lo que con frecuencia se observan portadores de la mutación con intervalo QTc dentro de los límites normales (75). Los pacientes con QTL1 suelen presentar arritmias ventriculares en situaciones de estímulo simpático o con el ejercicio (68%) (79), habiéndose descrito la natación como un deporte disparador de arritmias (80). Es frecuente que los pacientes con QTL1 presenten una onda T de base ancha y duración muy prolongada (81;82).

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 2 (QTL2)

Supone el 25-30% de los casos de SQTl. 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} (Kv11.1). Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen *KCNH2* implicadas en el síndrome de QTL2, la mayoría de ellas de tipo “*missense*” (60-64). La disfunción de este canal disminuye la corriente de potasio de rectificación tardía rápida durante la fase 3 del PA, prolongando la duración del mismo. Además de ser el responsable del QTL2, el gen *KCNH2* se asocia a la prolongación de la repolarización inducida por fármacos (15;83).

En los pacientes con QTL2, las arritmias se presentan con más frecuencia en respuesta al estrés emocional (49%) o estímulos auditivos súbitos, y con menos frecuencia con el ejercicio (29%) o durante el sueño (22%) (79). Este subtipo es especialmente sensible a presentar arritmias en el periodo de postparto(84). La penetrancia estimada es del 79%. En este subtipo, la onda T suele ser bífida o con muescas (81;82).

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 3 (QTL3)

Es el responsable del 5-10% de los casos de SQTl. El gen afectado en el QTL3 es el *SCN5A*, que codifica para la subunidad α de la isoforma cardiaca del canal de sodio dependiente de voltaje Nav1.5, localizado en el cromosoma 3 (3p21-24). Hasta la fecha se conocen aproximadamente 80 mutaciones responsables de QTL3, siendo todas ellas mutaciones “*missense*” o “*in-frame*” (60-64). La inactivación defectuosa de este canal

permite la entrada sostenida de Na^+ durante la fase 2 del PA, produciendo también una prolongación del mismo.

Los pacientes con QTL3 tienen una penetrancia mayor que los afectados de QTL1-2, siendo esta cercana al 90%. Tienen mayor riesgo de presentar arritmias malignas, ocurriendo sobre todo durante el reposo (sueño) o bradicardia (85). En el ECG suelen presentar ondas T acuminadas, de parición tardía, observando con segmento ST isoelectrico y claramente alargado (81;82). Estos pacientes suelen ser menos sintomáticos que los casos con QTL1 o QTL2, pero los eventos son característicamente más letales.

2.2.2.- SUBTIPOS INFRECIENTES DE SQT ($<1\%$)

A continuación se describen los subtipos de SQT que presentan una frecuencia inferior al 1% (QTL4-6 y QTL9-13). Los subtipos que se asocian a manifestaciones extracardiacas (QTL7 y QTL8) se describirán en otro apartado independiente.

2.2.2.1- SUBTIPOS INFRECIENTES RELACIONADOS CON LOS CANALES DE POTASIO.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 5 (QTL5)

El gen afectado es el *KCNE1* localizado en el cromosoma 21 (21q22) que codifica una pequeña subunidad β reguladora (129 aminoácidos) denominada “proteína mínima del canal de potasio” (Mink) (86). Esta proteína se ensambla con 4 subunidades α para formar el canal rectificador tardío lento de potasio (I_{Ks}) funcional (87;88). El fenotipo clínico es a menudo leve y puede que solamente se manifieste con un QTc ligeramente aumentado, por lo que puede pasar desapercibido (89;90). Las mutaciones en el gen *KCNE1* producen una pérdida de función de la proteína, que se manifiesta como una reducción de la densidad de corriente I_{Ks} y/o alteración de las propiedades biofísicas del canal.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 6 (QTL6)

En este subtipo, el gen afectado es el *KCNE2* localizado en el cromosoma 21 (21q22) y que codifica el péptido-1-relacionado con Mink (MinK-related-peptide-1) o MiRP1 (91). Se trata de una pequeña subunidad reguladora integrada en la membrana que experimentalmente se asocia a una gran variedad de otras subunidades de los canales iónicos. Mutaciones en el gen *KCNE2* se han propuesto asociadas al LQT6 y al SQT inducido por fármacos (91;92). Así pues, la alteración de MiRP1 se ha demostrado que altera la actividad de I_{Kr} en condiciones experimentales (91-94). Sin embargo, para algunos autores la detección predominantemente de MiRP1 en células de Purkinje suscita la cuestión acerca del potencial papel de MiRP1 en la repolarización y por tanto en el QTL6 y en el SQT secundario a fármacos.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 11 (QTL11)

El gen *AKAP9* (yotiao; proteína de anclaje A-kinasa) localizado en el cromosoma 7q21.1 es responsable del QTL11 (95). Actualmente solo se ha descrito una familia asociada a un conjunto creciente de datos funcionales. Esta proteína a nivel cardiaco modula la actividad del canal I_{Ks} , del receptor cardiaco de la rianodina y del canal de calcio tipo L (50;96).

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 13 (QTL13)

El gen *KCNJ5*, localizado en el cromosoma 11q24.3 se ha asociado con SQT en una familia china (97). Codifica la proteína G-activada de canales rectificadores de potasio tipo 1 y 4 (Girk1 y Girk4). Dicha proteína interviene en la regulación de la corriente I_{KCh} (98). Los pacientes con QTL13 presentan una reducción de esta corriente de entrada (97).

2.2.2.2- SUBTIPOS INFRECUENTES RELACIONADOS CON EL CANAL DE SODIO.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 9 (QTL9)

El gen *CAV3* localizado en el cromosoma 3 (3p25.3) codifica la síntesis de caveolina 3 (99). La caveola es una invaginación de la membrana plasmática implicada en la endocitosis, homeostasis de lípidos y transducción de señales. La caveolina es un importante componente de esta estructura, de la cual se conocen 3 subtipos; el subtipo 3 es específico de músculo esquelético y cardiaco. Algunos canales iónicos se localizan en la caveola, incluida la isoforma cardiaca del canal de sodio Nav1.5 (100). Diversas mutaciones en esta proteína alteran las propiedades biofísicas del canal de sodio Nav1.5 in vitro, generando un fenotipo similar al observado para el QTL3.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 10 (QTL10)

Esta variedad fue notificada en un caso muy grave con un $QTc > 600$ ms, bradicardia fetal y bloqueo auriculoventricular. Resulta de mutaciones en el gen *SCN4B* localizado en el cromosoma 11 (11q23.3), y que codifica la subunidad β del canal de sodio cardiaco (101). Se han descrito 4 subtipos distintos de subunidades β que interaccionan y regulan las diversas isoformas de canal de sodio, pero solo el subtipo 4 se ha asociado hasta ahora con el desarrollo de arritmias (101).

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 12 (QTL12)

El QTL12 se relaciona con mutaciones en el gen *SNTA1* situado en cromosoma 20 (20q11.2), que codifica la $\alpha 1$ -sintrofina. Las sintrofinas son proteínas de las submembranas citoplasmáticas que forman parte de los complejos proteicos asociados a la distrofina. La proteína citoesquelética $\alpha 1$ -sintrofina interactúa con el canal de sodio Nav1.5, produciendo una ganancia de su función (102;103).

2.2.2.3- OTROS SUBTIPOS INFRECUENTES.

SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 4 (QTL4)

El gen afectado es el ANKB, localizado en el cromosoma 4 (4q25-27), el cual codifica la síntesis de anquirina-B, una proteína estructural adaptadora que vincula proteínas de la membrana del cardiomiocito con proteínas del citoesqueleto (bomba Na/K ATP-asa, el intercambiador Na⁺/Ca⁺² y el receptor del inositol trifosfato (104). Las mutaciones que causan pérdida de la función de la anquirina-B producen un aumento de las concentraciones de calcio intracelular, así como una alteración de la expresión de Na/K ATP-asa y en el intercambiador Na⁺/Ca⁺² (105;106). La elevación de las concentraciones de calcio de lugar a postdespolarizaciones tempranas y tardías. El QTL4 se relaciona con un gran espectro de arritmias que incluyen desde la TVP catecolaminérgica hasta la FA, así como con trastornos del ritmo como la disfunción del nodo sinusal (107-109). El QTc con frecuencia está en los límites normales. FA

2.2.3.- SQTL ASOCIADO A MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS

SÍNDROME DE JERVELL-LANGE-NIELSEN

Se trata de una forma grave de SQTL causada por mutaciones homocigotas (110) en los genes que codifican las subunidades del canal de potasio I_{Ks}: Jervell-Lange-Nielsen-1 (relacionado con el gen *KCNQ1*) (110;111) y Jervell-Lange-Nielsen-2 (relacionado con el gen *KCNE1*) (112;113). Presenta herencia autosómica recesiva y se asocia de manera característica con sordera congénita. Los pacientes suelen tener un QTc>550ms, síncope recurrente y alto riesgo de muerte arrítmica (114;115). Los progenitores de los pacientes con esta variedad son generalmente heterocigotos y manifiestan una enfermedad menos grave, pudiendo incluso estar asintomáticos (114).

SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL (QTL7)

El Síndrome de Andersen-Tawil es una canalopatía rara (prevalencia 1/1000000) de herencia autosómica dominante. Los hallazgos dismórficos y las alteraciones electrocardiográficas de este síndrome fueron descritos por primera vez en 1971 por el Dr. Andersen (116) y recopilados en 1994 por el Dr. Tawil (117), pero la descripción genético-molecular se publicó en el año 2001 (118). Este síndrome se caracteriza por parálisis periódica, desarrollo esquelético anormal (micrognatia, hipertelorismo, orejas de implantación baja, nariz de base amplia clinodactilia, sindactilia, pies y manos pequeñas, estatura corta, escoliosis, etc.) y arritmias ventriculares normalmente no relacionadas con el ejercicio (sobre todo extrasístoles ventriculares frecuentes y en menor medida arritmias ventriculares polimórficas) (119-122). En algunas mutaciones se ha descrito una manifestación fenotípica diferente según el sexo, predominando en las mujeres la afectación cardíaca y la muscular en los hombres (120). El intervalo QTc en este síndrome

se encuentra ligeramente prologado o incluso normal, pero la onda U suele ser prominente, lo que ha dado lugar a la sobrevaloración de la onda T (123). La expresividad variable de la enfermedad dificulta en ocasiones el diagnóstico (118;119).

La mayoría de los casos de Síndrome de Andersen-Tawil son heterocigotos y tienen una mutación única en el gen del canal de potasio *KCNJ2* (124). Este gen está localizado en el cromosoma 17 (17q24.3) que codifica la subunidad mayor de la corriente de potasio rectificadora de entrada cardíaca (corriente I_{K1} , Kir2.1), que proporciona las fuerzas repolarizantes de la fase 4 del PA y controla el potencial de membrana diastólico. Los canales I_{K1} se forman cuando se ensamblan varias proteínas Kir2.x (Kir2.1, Kir2.2 y Kir2.3), siendo el subtipo Kir2.1 el más abundante en el tejido miocárdico ventricular (118). Hasta el momento se han descrito 40 mutaciones diferentes asociadas a este síndrome (60-64); sin embargo, sólo la mitad de los pacientes con síndrome de Andersen-Tawil típico puede que presenten una mutación en el *KCNJ2*(65).

Mutaciones de ganancia de función en el gen *KCNJ2* se han descrito recientemente asociadas con otros fenotipos arrítmicos hereditarios, como el síndrome de QT corto (QTC3) (125;126) o la FA familiar (127).

SÍNDROME DE TIMOTHY (QTL8)

Este síndrome es resultado de mutaciones en el gen *CACNA1*, localizado en el cromosoma 12 (12p13.3). Este gen codifica la proteína Cav1.2 que interviene en la formación del poro del canal de calcio tipo L (I_{Ca-L}) (128). En el síndrome de Timothy se produce una ganancia de función del canal de calcio I_{Ca-L} debida principalmente a un defecto en la inactivación del canal. Se caracteriza por malformaciones cardíacas, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, trastornos cognitivos incluido el autismo, fusiones interdigitales y QT largo que predispone a arritmias cardíacas y MS (129-132). La complejidad del síndrome es reflejo de la expresión ubicua del este canal en varios tejidos y a la presencia de varias isoformas del mismo (128).

2.3.- RECOMENDACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO EN EL SQT

De acuerdo con el documento de consenso internacional de expertos publicado en 2011 por la "Heart Rhythm Society (HRS)" y la "European Heart Rhythm Association (EHRA)" (70), los tests genéticos en el estudio del SQT tienen una recomendación:

- **Clase I (recomendado):**

- Aplicando una estrategia global o dirigida (QTL 1-3: *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*), se recomiendan los tests genéticos para cualquier paciente en el que un cardiólogo haya establecido una alta sospecha clínica de padecer SQT basada

en la historia clínica del paciente, en los antecedentes familiares y en las alteraciones electrocardiográficas (ECG de 12 derivaciones y/o pruebas de estrés con ejercicio o infusión de catecolaminas).

- Aplicando una estrategia global o dirigida (QTL 1-3: *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*), se recomiendan los tests genéticos para cualquier paciente asintomático con prolongación del intervalo QT en ausencia de otras condiciones clínicas que pueden prolongarlo (por ejemplo, alteraciones electrolíticas, hipertrofia ventricular, bloqueo de rama, etc., es decir, idiopática); en ECG de 12 derivaciones, definido como un QTc ≥ 480 ms (prepubertad) o ≥ 500 ms (adultos).
- Se recomienda la identificación de una mutación específica en los familiares, tras la identificación de una mutación causante de SQT1 en un caso índice.

- **Clase IIb (puede ser considerado):**

- Aplicando una estrategia global o dirigida (QTL 1-3: *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*), se recomiendan los tests genéticos para cualquier paciente asintomático con valores de QTc (idiopático) > 460 ms (prepubertad) o > 480 ms (adultos) en ECG de 12 derivaciones.

3.- MECANISMOS DE ARRITMOGENESIS EN EL SQT1.

Los diferentes subtipos de SQT1 son fenotípicamente y genotípicamente muy diversos, sin embargo, tienen en común la aparición de un intervalo QT prolongado en el ECG y la posibilidad de presentar TV tipo TdP. La reducción de la corriente repolarizante neta secundaria a una pérdida de función de las corrientes iónicas de salida o a una ganancia de función de las corrientes de entrada, provoca una prolongación del PA y por tanto un aumento del intervalo QT en el ECG (133) (figura 9).

El aumento de la dispersión espacial de la repolarización en el miocardio ventricular secundario al incremento transmural de la dispersión de la repolarización, ha sido identificado como el principal substrato arritmogénico en el SQT1 tanto adquirido como congénito (134;135). Por otro lado, la actividad desencadenada inducida por postpotenciales precoces proporciona la extrasistolia que precipita las TV polimórficas observadas en el SQT1 (135;136). Así pues, tanto la dispersión transmural de la repolarización (DTR) como la actividad desencadenada por postpotenciales, son reflejo de

la reducción de la corriente repolarizante neta durante el PA que se produce en el SQT1 (figura 9).

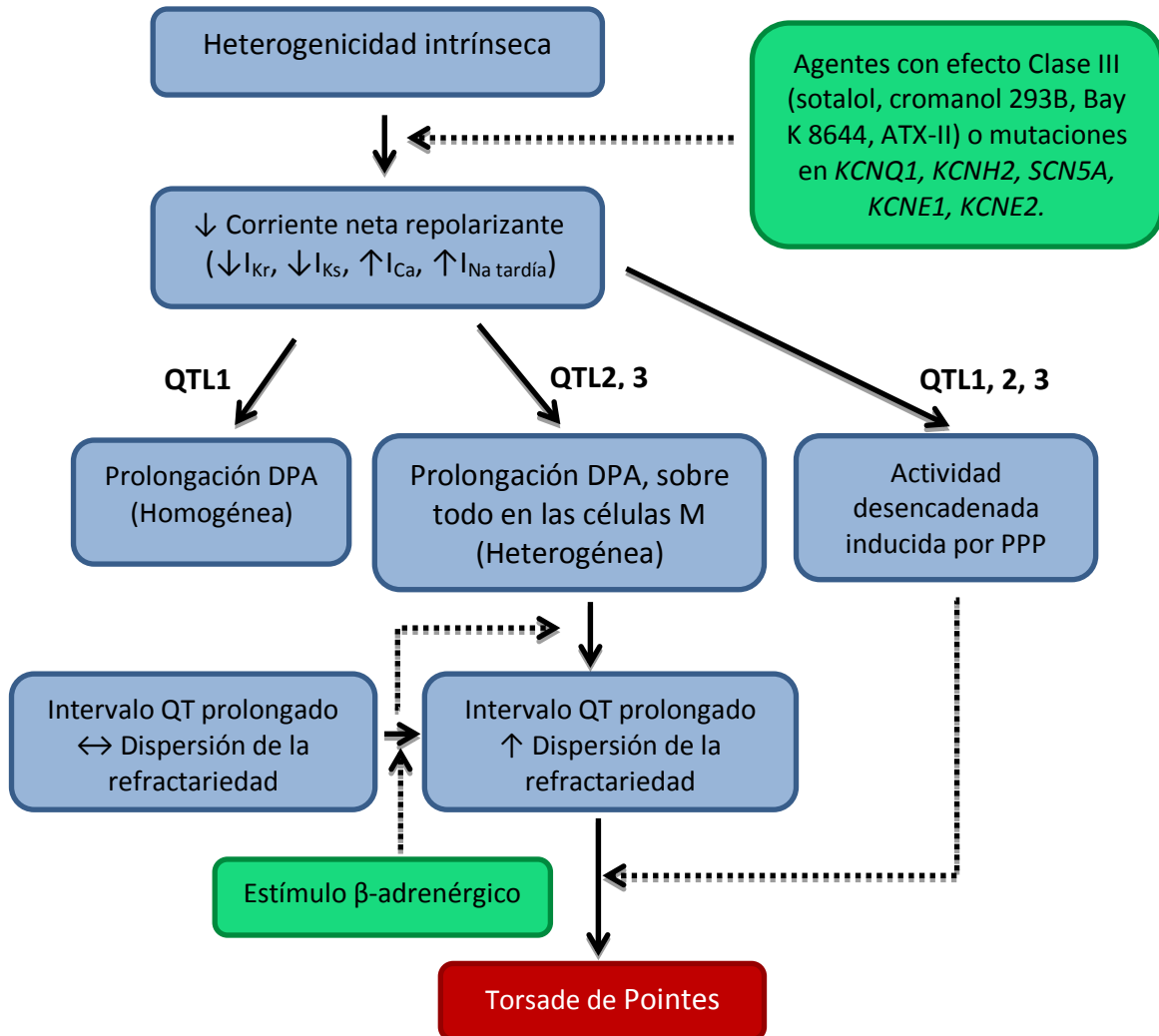


Figura 9. Mecanismo celular e iónico del desarrollo de *Torsade de Pointes* en el SQT1 (137;138). DPA, Duración del potencial de acción; PPP, pospotenciales precoces.

A continuación, se exponen los modelos concretos de arritmogénesis que *Antzelevitch et al* (137;139) han desarrollado de los subtipos más frecuentes de QTL (QTL1-3), usando preparaciones de ventrículo izquierdo (VI) canino perfundido arterialmente. Al final del apartado, debido a la identificación de individuos con QTL7 en nuestra cohorte de pacientes con SQT1, se describe el mecanismo arritmogénico del QTL7.

QTL1

La inhibición de la I_{Ks} usando cromanol 293B muestra una prolongación uniforme de la DPA en las tres capas celulares de músculo cardíaco (epicardio, células M y endocardio)

(figura 10). A pesar de que se produce una prolongación del intervalo QT, no se producen TdP en estas condiciones. Sin embargo, la adición de isoproterenol produce el acortamiento de la DPA en el epicardio y en el endocardio, mientras que la DPA de las células M se prolonga o permanece igual. Esto conlleva un incremento marcado de la DTR que proporciona el sustrato para el desarrollo espontáneo o inducido por la estimulación de TdP (140). Estos resultados soportan la hipótesis de la importancia del incremento de la DTR que acompaña a la prolongación del intervalo QT y la sensibilidad al estímulo simpático de los pacientes con QTL1. Además, la combinación del bloqueo de I_{Ks} asociado al estímulo β -adrenérgico, provoca ondas T de base ancha en el modelo animal similares a las observadas en los pacientes con QTL1 (137;139).

QTL2

En este subtipo de QTL, la inhibición de la I_{Kr} con D-sotalol produce una prolongación preferencial de la DPA de las células M, provocando un incremento acentuado de la DTR (figura 10), que a su vez desencadena TdP tanto espontáneas como inducidas por estimulación (figura 10). Cuando el bloqueo de la I_{Kr} se combina con hipopotasemia, se desarrollan ondas T bífidas en el modelo animal de ventrículo canino, similares a las observadas en los pacientes con QTL2. Por otro lado, la adición de isoproterenol aumenta de forma exagerada la DTR aumentando la incidencia de TdP en el modelo, aunque sólo transitoriamente (137;139).

QTL3

El aumento de la corriente I_{Na} producido por la toxina de anémona marina ATX-II, produce un aumento preferencial de la DPA de las células M, produciendo un incremento marcado de la DTR y por tanto, el desarrollo de TdP (figura 10). Debido a que la DPA en epicardio está también significativamente prolongado, se produce un retraso en el inicio de la onda T en el modelo animal, similar al observado en los pacientes con QTL3 (141). Bajo estas condiciones, la estimulación adicional β -adrenérgica acorta la DPA en todas las células, por lo que se reduce la DTR y la incidencia de TdP (137;142).

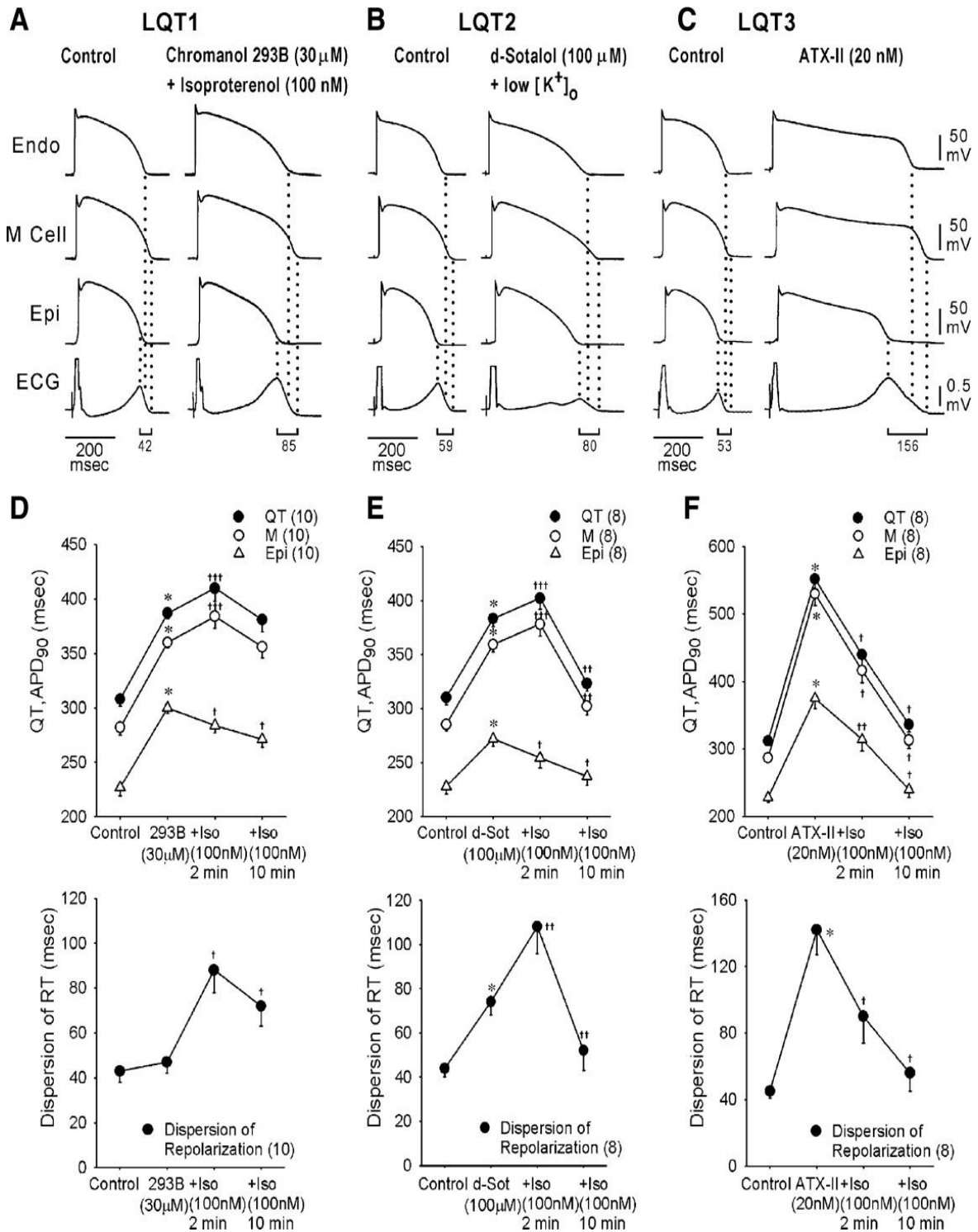


Figura 10. Modelos experimentales de QTL1-3. (A-C): Potenciales de acción (PA) registrados simultáneamente en endocardio, células M y epicardio junto con la representación del ECG transmural, obtenidos de ventrículo canino perfundido arterialmente. La dispersión transmural de la repolarización (dispersion of RT) a través de la pared ventricular se define como la diferencia entre el tiempo de repolarización de las células M y el epicardio y aparece reflejado debajo del trazado de ECG. El modelo de QTL1 se realizó mediante el uso de isoproterenol (Iso) + cromanol 293B (bloquea la corriente I_{Ks}); el de QTL2 LQT2 mediante d-

sotalol (bloquea la corriente I_{Kr}) + baja concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$); y el modelo de QTL3 mediante la toxina de anemona marina ATX-II (aumenta la corriente tardía I_{Na}). **(D–F):** Efecto del isoproterenol en los modelos de QTL1, QTL2 y QTL3. En el modelo de QTL1 **(D)**, el isoproterenol produce una prolongación persistente del DPA90 (duración del PA al 90% de la repolarización o APD90) de las células M y del intervalo QT (a los 2 y 10 minutos), mientras que la DPA90 de las células epicárdicas está siempre acortado, provocando un incremento persistente de la TDR. En el modelo de QTL2 **(E)**, el isoproterenol prolonga el intervalo QT y el DPA90 a los 2 minutos y posteriormente acorta ambos a los 10 minutos a nivel de las células M; sin embargo el DPA90 en las células epicárdicas permanece siempre acortado, provocando un aumento transitorio de la TDR. En el QTL3 **(F)**, el isoproterenol produce un acortamiento persistente del intervalo QT y del DPA90 de las células M y las células epicárdicas (a los 2 y 10 minutos), dando lugar a una disminución persistente de la TDR. *P < 0.0005 vs. control. †P < 0.0005; ††P < 0.005; †††P < 0.05 vs. 293B, d-sotalol (d-Sot), or ATX-II. APD90, “action potential duration at 90% repolarization”, duración del potencial de acción al 90% de la repolarización; TDR, transmural dispersión of repolarization, dispersión de la repolarización transmural **(138;140-142)**.

QTL7

La inhibición de la corriente I_{K1} con $BaCl_2$ produce un aumento homogéneo de la DPA en las tres capas de células ventriculares, por lo que prolonga el intervalo QT sin aumentar la DTR (143). En presencia de $BaCl_2$, concentraciones bajas de potasio extracelular e isoproterenol, no incrementaron significativamente la DTR pero si la actividad extrasistólica ectópica debido a un aumento del automatismo en el sistema de Purkinje. No se observaron TdPs espontáneas ni inducidas con estimulación eléctrica programada en este modelo experimental bajo ninguna de las condiciones estudiadas. Los resultados de este estudio son consistentes con la presentación clínica del síndrome de Andersen-Tawil que se asocia a una gran cantidad de ectopia ventricular, y raramente a TdP (119-122). Por otro lado, este modelo apoya la hipótesis de que el incremento de la DTR, más que el intervalo QT, es el responsable del desarrollo de TdP (137).

4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SQT se engloban en dos categorías principales: los eventos arrítmicos y las alteraciones electrocardiográficas.

4.1.- EVENTOS ARRÍTMICOS

La arritmia ventricular característica del SQT1 es la TV tipo TdP, que en función de su duración produce síncope o MS tras degenerar en FV. La TV tipo TdP también denominada taquicardia helicoidal se trata de una TV polimórfica por reentrada caracterizada electrocardiográficamente por un giro continuo del eje QRS sobre una línea isoeletrica imaginaria. Suele estar precedida de una pausa seguida de una extrasístole (intervalo RR corto-largo-corto) (figura 11). Como se ha expuesto en el apartado 3, esta arritmia se explica por un incremento de la DTR a nivel de la pared ventricular, de manera que los periodos refractarios alargados desproporcionadamente en determinadas zonas ventriculares podrían alterar el patrón de conducción de las despolarizaciones ventriculares prematuras, causando bloqueo unidireccional y conducción lenta, lo que provocaría un mecanismo de reentrada funcional en el ventrículo.

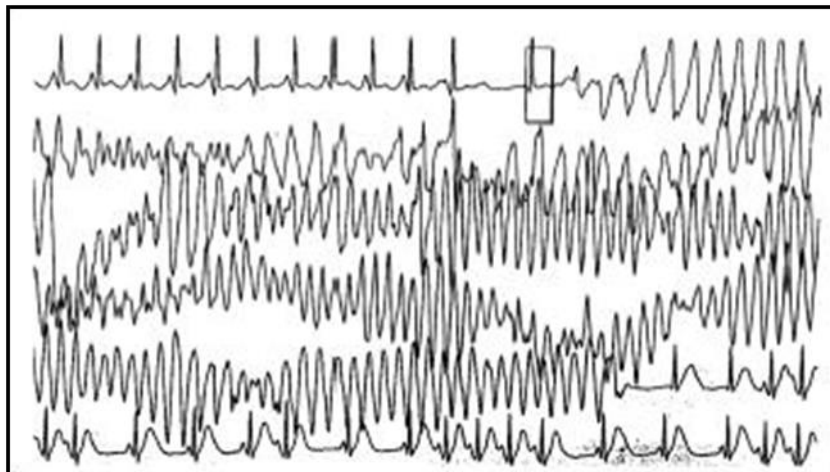


Figura 11. Episodio de taquicardia helicoidal autolimitada en un paciente con SQT1 (53).

Los pacientes no tratados pueden presentar síncope de repetición, que eventualmente pueden conducir a la MS. Sin embargo, en otros pacientes la MS puede ser la primera manifestación de la enfermedad, lo que representa el principal motivo por el que los pacientes asintomáticos deben recibir tratamiento. Se ha descrito un aumento de la frecuencia de arritmias auriculares, concretamente la FA, cuando se compara con la población general (144;145). Por otro lado, como se verá posteriormente, los antecedentes familiares de muerte súbita son importantes en la evaluación diagnóstica de la enfermedad.

En el SQT1 existe una correlación genotipo-fenotipo, de manera que las situaciones asociadas con los eventos arrítmicos dependen en gran medida del genotipo (79). Así, en el QTL1 la mayoría de los eventos arrítmicos ocurren durante el ejercicio físico o el estrés

emocional, en el QTL2 se relaciona con estímulos acústicos intensos y súbitos (por ejemplo el sonido del despertador), y en el QTL3 suelen ocurrir en reposo o durante el sueño.

4.2.- ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

En los apartados 1.2.1 y 1.2.2 de este documento, se recogen los métodos de medida del intervalo QT y los valores de normalidad de dicho intervalo (41).

Aunque la prolongación del intervalo QT es el “sello” del SQTL, no siempre está presente. Se estima que entre el 30% y el 40% de los individuos genéticamente afectados presentan un QTc normal o borderline en reposo (SQTL oculto) (146). *Priori et al* publicaron en 2003 que el porcentaje de pacientes genéticamente afectados con QTc normal era significativamente más alto en el QTL1 (36%) que en el QTL2 (19%) o en el QTL3 (10%) (17). En este contexto, son importantes los test de provocación con el ejercicio o usando infusión de catecolaminas para desenmascarar las formas ocultas de SQTL, sobre todo mientras los resultados del estudio genético no están disponibles.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA ONDA T

Los pacientes con SQTL pueden presentar múltiples alteraciones de la onda T: apariencia bifásica, variaciones en la amplitud, alteraciones de la polaridad y muescas entre otras. Estas alteraciones pueden permitir detectar pacientes en riesgo y sospechar el subtipo genético, pues existe una correlación entre la morfología de las ondas T y el genotipo en el SQTL (53). Así pues, son típicas las ondas T de base ancha con duración prolongada en el QTL1, la presencia de ondas T bifidas o melladas en el QTL2 y las ondas T acuminadas de inicio tardío en el QTL3 (figura 12).

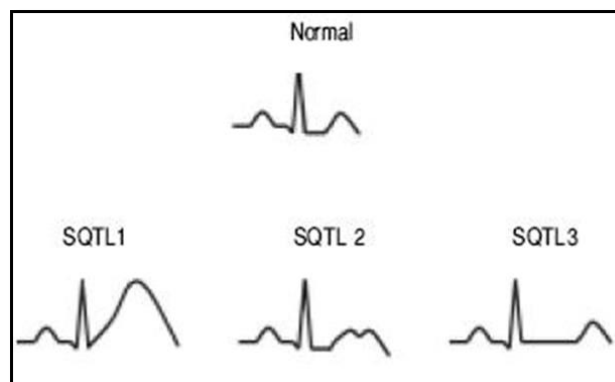


Figura 12. Representación esquemática de la morfología típica de las ondas T en los tres principales subtipos de SQTL (53).

Partiendo de esta clasificación básica de la morfología de la onda T, *Zhang et al* en un artículo publicado en el año 2000, intentaron describir de forma más concreta los patrones morfológicos de repolarización del SQT1 (82). Para ello, evaluaron la morfología de las ondas T en 282 pacientes con genética positiva para SQT1, e identificaron 10 patrones típicos del segmento ST-onda T: 4 patrones para el QTL1 (infantil, ondas T de base amplia, ondas T de apariencia normal y ondas T de inicio tardío con apariencia normal), 4 patrones para el QTL2 (onda T bífida obvia, de onda T bífida ligera con el segundo componente en la cima de la onda T, de onda T bífida ligera con el segundo componente en la pendiente descendente de la onda T y onda T bífida ligera con el segundo componente fusionado con la onda U) y finalmente 2 patrones para el QTL3 (ondas T picudas/bifásicas de inicio tardío, ondas T picudas y asimétricas). Estos patrones de repolarización estaban presentes en el 88% de los pacientes con QTL1 y QTL2, y en el 65% de los de QTL3.

La alternancia de la onda T (figura 13), se define como la variación latido a latido de la amplitud, morfología y polaridad de la onda T en ritmo sinusal, sin variaciones en el complejo QRS. Constituye un indicador de inestabilidad eléctrica, refleja dispersión regional de la repolarización y en ocasiones precede a la FV (53).



Figura 13. Alternancia de la onda T en un paciente con SQT1 (147).

DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT

La dispersión del intervalo QT es el reflejo de las diferencias regionales que existen en la repolarización ventricular, que son consecuencia de la diferente duración del PA en las distintas zonas (ventrículo derecho vs ventrículo izquierdo o epicardio vs endocardio)(53). Estas variaciones se deben a la distribución irregular de los diversos canales iónicos (148). La dispersión del intervalo QT es de 48 ± 18 ms en sujetos normales y este valor aumenta

de forma significativa en pacientes con SQTl congénito, estando este incremento relacionado con un riesgo mayor de presentar arritmias ventriculares malignas (149); también es un parámetro de utilidad para valorar la eficacia terapéutica (150;151) (53).

BRADICARDIA SINUSAL

Los pacientes con SQTl pueden presentar signos de disfunción del nodo sinusal, bradicardia y/o pausas (152). Los subtipos QTL1 y QTL3, particularmente este último, presentan con frecuencia bradicardia sinusal (153), mientras que el QTL4 se ha asociado con disfunción del nodo sinusal (53;107).

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Aunque la existencia de trastornos de la conducción auriculoventricular (AV) como el bloqueo AV 2:1 son infrecuentes y conllevan muy mal pronóstico (154). Pueden presentarse desde la etapa fetal en forma de bradicardia persistente acompañada ocasionalmente de *hidrops fetalis*. La incidencia de esta alteración oscila entre el 4% y el 5% (155), y se asocia a una alta mortalidad a pesar del tratamiento con BB y/o marcapasos (156;157). Este fenómeno puede explicarse por la exagerada duración del PA. Al alargarse el periodo refractario ventricular, el siguiente impulso sinusal es bloqueado por encontrar los ventrículos aún en periodo refractario (53). Así pues, el bloqueo AV 2:1 no se debe a una alteración intrínseca de la conducción AV, sino a un bloqueo funcional (158). Hasta el momento tres genes han sido asociados con este grave fenotipo: *hERG* (159;160), *SCN5A* (161), *CACNA1* (53;128).

5.- DIAGNÓSTICO

En 1985 *Schwartz et al* publicaron un índice de puntuación o score para el diagnóstico de SQTl, revisado posteriormente en 1993 (13), y que hoy en día sigue vigente, siendo una importante guía para la evaluación inicial de los casos potenciales. Utiliza una puntuación de 1 a 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 de 2-3, la probabilidad es intermedia, y si es ≥ 4 , es alta (tabla 4).

Tabla 4. Puntuación de Schwartz para el diagnóstico de SQTL (13).

Variable	Puntuación
Electrocardiograma	
QTc (ms) ^a	
≥ 480	3
460-470	2
450 (varones)	1
Torsades de Pointes	2
Alternancia de la onda T	1
Muecas en la onda T en 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

^a QTc calculado con la fórmula de Bazett ($QT/RR^{0.5}$).

^b Frecuencia cardiaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.

^c El mismo familiar no debe considerarse en ambos ítems de este apartado.

Puntuación de Schwartz: < 1 punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos: alta probabilidad

El documento de consenso internacional de expertos sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con síndromes arrítmicos primarios hereditarios, publicado en Junio de 2013 por la “Heart Rhythm Society (HRS)”, la “European Heart Rhythm Association (EHRA)” y la “Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)”, propone las siguientes recomendaciones para el diagnóstico de SQTL:

- Se *debe* establecer el diagnóstico de SQTL ante alguna de las siguientes características:
 - a) Una puntuación en el score de diagnóstico de SQTL ≥ 3.5 en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
 - b) La presencia de una mutación inequívocamente patogénica en uno de los genes responsables de SQTL.

- c) Un QT corregido por la frecuencia cardiaca usando la fórmula de Bazett (QTc) \geq 500ms en ECGs de 12 derivaciones repetidos, en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
- El SQTL *puede* ser diagnosticado ante la presencia de un QTc entre 480-499 ms en ECGs de 12 derivaciones repetidos asociado a síncope inexplicado, en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT y en ausencia de una mutación patogénica para SQTL.

6.- ESTUDIO DEL PACIENTE CON SQTL O CON SOSPECHA DE SQTL

Como se ha mencionado en el apartado 4.2, un porcentaje elevado de pacientes con SQTL pueden presentar un SQTL oculto (17;146). La identificación de estos pacientes con SQTL y QTc normal es especialmente importante para iniciar precozmente el tratamiento farmacológico que potencialmente puede salvarles la vida.

6.1.- TEST DE PROVOCACIÓN CON ADRENALINA

La infusión de isoproterenol (agonista β -adrenérgico) como test de provocación de SQTL, está en desuso en la actualidad puesto que produce un incremento significativo de la FC que dificulta la medición del intervalo QT de forma precisa. Por este motivo, el test con infusión de adrenalina (agonista α + β -adrenérgico), es el test de provocación estándar en la actualidad (146). Por otro lado, *Viskin et al* han demostrado que las oscilaciones bruscas de la FC producidas por la infusión intravenosa de adenosina pueden desenmascarar a algunos pacientes con SQTL oculto, produciéndose sobre todo un incremento del intervalo QT durante la bradicardia inducida por la adenosina (162).

Los grupos dirigidos por *Ackerman* (163) y *Shimizu* (164) han desarrollado de manera independiente dos estrategias de test de provocación con adrenalina. Ambas son seguras y bien toleradas, siendo extremadamente infrecuente la inducción de TdP o FV. Es importante destacar que el test de provocación con adrenalina tiene interés diagnóstico pero no pronóstico para el SQTL

6.1.1.- PROTOCOLO INCREMENTAL (PROTOCOLO DE ACKERMAN O DE LA CLÍNICA MAYO)

Consiste en la infusión adrenalina a dosis creciente durante 25 minutos (0.025-0.2 μ g/kg/min) (figura 14) (163). Con este protocolo, una prolongación paradójica del

intervalo QT, definida como el incremento ≥ 30 ms del QT (no del QTc) es específica para el grupo de pacientes con QTL1 (92%), pero no para los pacientes con QTL2 (13%), QTL3 (0%) o los pacientes con genotipo negativo (18%). Así pues, el incremento paradójico del intervalo QT ha demostrado una sensibilidad del 92.5%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 76% y un valor predictivo negativo del 96% para los pacientes con QTL1 frente a los individuos que no presentan un QTL1 (165;166); proporcionando un diagnóstico presuntivo de QTL1 previamente a los resultados del estudio genético.

Este protocolo es menos efectivo en desenmascarar a los pacientes con QTL2 en comparación con el protocolo de Shimizu descrito a continuación. Sin embargo, esta desventaja puede ser parcialmente superada observando el cambio en la morfología de las ondas T que se produce a dosis bajas de infusión de adrenalina, siendo la aparición de ondas T melladas indicativas de LQT2 (166).

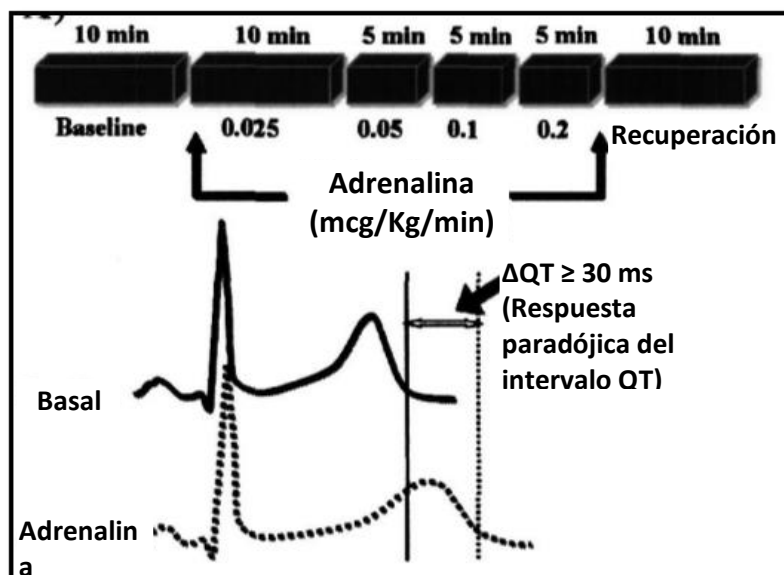


Figura 14. Diagrama del protocolo de la Clínica Mayo del test de adrenalina y respuesta en los pacientes con QTL1 (167).

6.1.2.- PROTOCOLO DEL BOLO Y LA INFUSIÓN CONTINUA (PROTOCOLO DE SHIMIZU)

Basado en los modelos experimentales de QTL1-3 mencionados anteriormente que utilizan preparaciones de ventrículo izquierdo canino perfundidas arterialmente (figura 10)(142), Shimizu *et al* desarrollaron un protocolo de provocación con adrenalina consistente en la infusión de un bolo seguido de una perfusión continua corta durante 5 minutos (bolo $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ + infusión $0.1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ durante 5 minutos) (168;169), sugiriendo que la estimulación simpática con adrenalina produce respuestas específicas del QTc dependiendo del genotipo.

En condiciones normales, la estimulación β -adrenérgica produce un aumento de la corriente repolarizante neta, debido a un mayor incremento de las corrientes de salida (I_{Ks} y corriente de cloro activada por calcio o $I_{Cl(Ca)}$) que de las de entrada (corriente de intercambio Na^+/Ca^{+2} o I_{Na-Ca}), produciendo un acortamiento de la DPA y del intervalo QT. En el modelo de QTL1 el estímulo β -adrenérgico fracasa en acortar la DPA y el intervalo QT, produciendo un aumento persistente y paradójico del QT. En el QTL2 se produciría una prolongación con un posterior acortamiento de la DPA y del intervalo QT, probablemente debido a un incremento inicial de la corriente I_{Na-Ca} , seguida de la activación de la corriente I_{Ks} . En el QTL3 probablemente se produciría un acortamiento constante de la DPA y el intervalo QT debido al estímulo de la corriente I_{Ks} . De acuerdo con esto, el test de provocación con adrenalina usando el protocolo de *Shimizu* permitiría mediante la monitorización del QTc (no del QT) no sólo desenmascarar los pacientes con SQTL oculto sino diagnosticar los tres subtipos más comunes de QTL. Así pues, *Shimizu et al* proponen el algoritmo que se muestra en la figura 15 para el diagnóstico de QTL1, QTL2 y QTL3 (168;169).

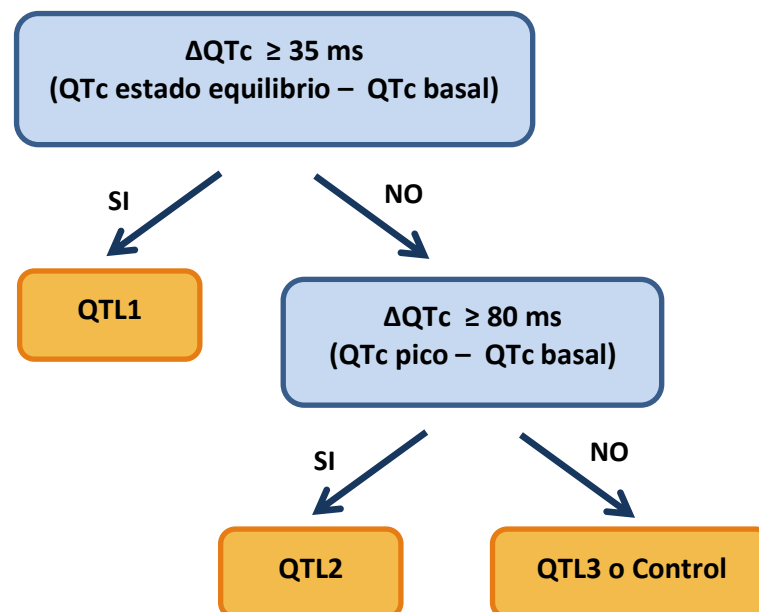


Figura 15. Diagrama propuesto para predecir el genotipo de SQTL mediante el test de adrenalina usando el protocolo de Shimizu.

La adrenalina prolonga el intervalo QTc en el pico de su efecto, cuando se produce el incremento máximo de la FC (1-2 minutos tras la infusión del bolo), y posteriormente el QTc permanece prolongado durante el "steady-state" o estado de equilibrio (3-5 minutos de la infusión) en los pacientes con QTL1 (168;169). Este "steady-state" del protocolo de *Shimizu* corresponde con la prolongación paradójica del QT observada en el protocolo de

Ackerman. El QTc también se prolonga en el pico de efecto de la adrenalina en los pacientes con QTL2, pero posteriormente regresa a valores cercanos a los basales durante la fase de equilibrio (169). En los pacientes con QTL3 se produce una prolongación del QTc con el pico de efecto de adrenalina pero inferior a la observada en el QTL1 y QTL2, para posteriormente acortarse en el “steady-state” por debajo incluso de los valores basales (169).

Un incremento del QTc ≥ 35 ms en el “steady-state” respecto al valor de QTc basal, es capaz de diferenciar pacientes con QTL1 respecto a QTL2, QTL3 o controles con una precisión de la predicción $\geq 90\%$. Por otro lado, un incremento del QTc ≥ 80 ms en el pico de efecto (tras el bolo de adrenalina), permite diferenciar los pacientes con QTL2 de los QTL3 o de los controles con una precisión cercana al 100% (168;169).

6.2.- PRUEBA DE ESFUERZO

Múltiples estudios han demostrado la utilidad de la respuesta del intervalo QTc al ejercicio en los pacientes con SQT (170-174). *Takenaka et al* (175) observaron una prolongación marcada del QTc durante el ejercicio en los pacientes con QTL1. Sin embargo, los pacientes con QTL2 prolongaban discretamente en intervalo QT o podían incluso no prolongarlo, en este contexto la valoración de la morfología de las ondas T podía ser de utilidad. Posteriormente *Wong et al* en 2010 (176), corroboraron este incremento del QTc en los pacientes con QTL1, al mismo que observaron que los individuos con QTL2 tenían una histéresis del QT (diferencia del QT en ejercicio y a los 2 minutos la fase de recuperación) más marcada que los pacientes con QTL1. Además, observaron que con los cambios posturales (bipedestación) antes de iniciar la prueba de esfuerzo, se producían incrementos en el QTc en los pacientes con QTL1 y QTL2 que no se observaba en los sujetos controles. En el mismo año que *Wong, Chattha et al* (177) describieron que los pacientes con QTL1 presentaban el intervalo QTc más prolongado en la fase inicial de la recuperación y que posteriormente se acortaba gradualmente a lo largo de la misma, mientras que los pacientes con QTL2 mostraban el QTc más corto en la fase inicial de la recuperación y que posteriormente se alargaba al avanzar la recuperación. En un artículo reciente publicado en 2011, *Horner et al* (178) propusieron que un intervalo QTc ≥ 460 ms durante la fase de recuperación o un incremento paradójico del intervalo QTc ≥ 30 ms (QTc en la recuperación menos el QTc basal), podría distinguir los pacientes con QTL1 oculto de los pacientes con QTL2, QTL3 y de los controles. Los pacientes con QTL3 tienen generalmente una respuesta fisiológica al ejercicio, es decir, un acortamiento normal del intervalo QT (179).

6.3.- ECG-HOLTER DE 24 HORAS

El estudio con monitorización ECG durante 24 horas permite una valoración dinámica del intervalo QT. Aunque es infrecuente, en ocasiones pueden registrarse episodios espontáneos de arritmia ventricular asintomática, así como posibles episodios de disfunción del nodo sinusal o bloqueo AV. El Holter de 24 horas es superior al ECG estándar de 12 derivaciones para detectar alteraciones en la morfología de las ondas T (180). Además, algunos autores han utilizado la medida del intervalo comprendido entre en pico de la onda T y el final de la onda T como reflejo de la DTR, observando que era mayor en los pacientes con QTL2 que en los pacientes con QTL1 o que en los controles (181). Más recientemente, *Viitasalo et al* (182), han usado la razón entre la amplitud de la onda T tardía y la onda T precoz en los pacientes QTL1 y QTL2 como predictor del desarrollo de TdP. Sin embargo, a pesar de todo lo anterior, el valor diagnóstico del Holter es inferior a la prueba de esfuerzo a al test de provocación con adrenalina.

6.4.- TEST DE BIPEDESTACIÓN

En el año 2009, *Wong et al* (176) observaron que los pacientes con SQTl que se sometían a una prueba de esfuerzo presentaban una mayor prolongación del intervalo QTc que el grupo control, al cambiar del decúbito a la posición erecta. Posteriormente, *Viskin et al* (183) describieron la potencial utilidad diagnóstica del “test de bipedestación” o “test de ortostatismo” en los pacientes con SQTl. Dicho test consiste en valorar los cambios en el intervalo QTc que se producen con la taquicardia sinusal transitoria que se asocia al cambio postural brusco de la bipedestación. Estos investigadores observaron que en el máximo “QT stretching” (momento en el que el final de la onda T se encuentra más cerca del inicio de la p siguiente), el valor del QTc identifica a los pacientes con SQTl con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 86%. En el mismo estudio, el QTc en el momento de máxima taquicardia tras la bipedestación, mostró una especificidad del 75,4% para una sensibilidad del 90%. Posteriormente, en un estudio que incluyó a 112 pacientes y que englobaba los 68 pacientes previamente evaluados por *Viskin, Alder et al* (184) corroboraron los datos previos publicados por *Viskin* y describieron el fenómeno del “QT stunning” al observar que la prolongación anormal del intervalo QTc que se producía con la bipedestación persistía tras recuperar la FC previa al cambio postural.

7.- ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SQTL.

La evolución de los pacientes con SQTL es muy variable y está influenciada por la duración del intervalo QTc, la edad, el sexo, el genotipo, la presencia de síntomas y la respuesta al tratamiento (17;185). A continuación, se muestran de manera más detallada, cada una de estas variables.

7.1.- SÍNTOMAS

La tasa anual de síncope es aproximadamente del 5% (17) y la de MS del 0.9% (186) en los pacientes no tratados. Los antecedentes de síncope se asocian a un incremento del riesgo de eventos cardíacos adversos en el seguimiento (186-188), sobre todo en los pacientes que están bajo tratamiento con BB (189) (figura 16), indicando la necesidad de llevar a cabo terapias más agresivas. Así pues, los pacientes con síncope o MS antes de los 7 años de edad (sobre todo en el primer año de vida) tienen una alta probabilidad de recurrencia de eventos arrítmicos a pesar de tratamiento con BB (190-192).

Por otro lado, los pacientes con SQTL oculto tienen un riesgo más bajo, aunque no nulo, de desarrollar eventos arrítmicos. Se estima que el riesgo de presentar un evento arrítmico en ausencia de tratamiento en este grupo es del 10% entre el nacimiento y los 40 años de edad (17). El factor de riesgo más importante en estos pacientes sería el consumo de fármacos con capacidad de bloquear la corriente I_{Kr} y las situaciones capaces de producir un descenso de los niveles plasmáticos de potasio.

7.2.- DURACIÓN DEL INTERVALO QT

En el Registro Internacional de SQTL de 1991 (186), se demostró por primera vez la relación existente entre la magnitud de prolongación del intervalo QT y la probabilidad de presentar MS y/o arritmias ventriculares. Posteriormente, se ha descrito que la duración del intervalo QT es predictor de arritmias ventriculares y MS en los tres subtipos de QT más frecuentes (QTL1-3). Así, los pacientes con QTc \geq 500 ms presentan un riesgo elevado de eventos cardíacos en el seguimiento (17;187) (figura 17). Por otro lado, los parámetros electrocardiográficos que reflejan heterogeneidad de la repolarización miocárdica e inestabilidad eléctrica como la presencia de alternancia de la onda T, se asocia a un riesgo arrítmico elevado (193).

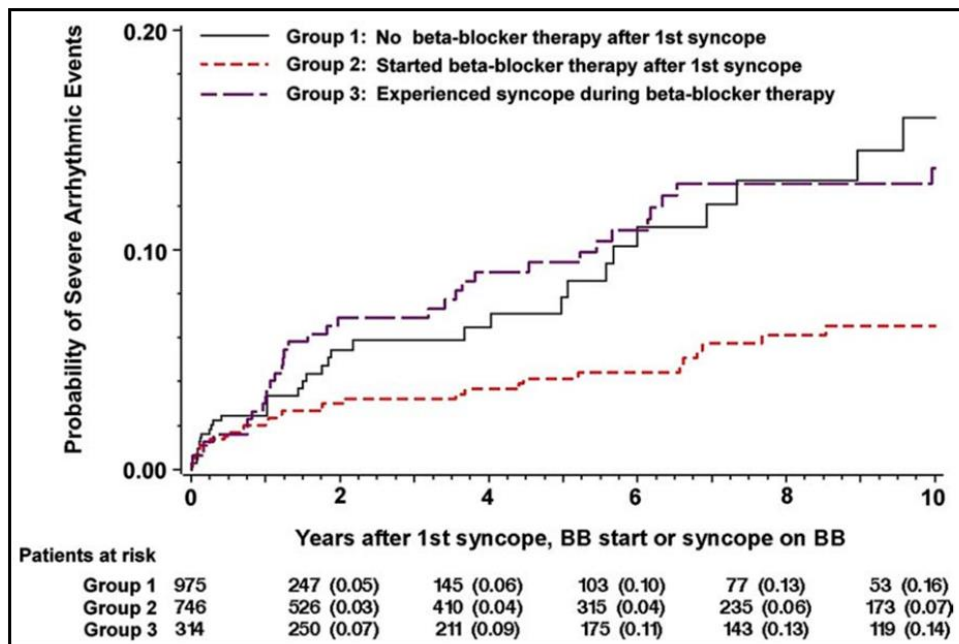


Figura 16. Probabilidad de eventos arrítmicos graves (189). La línea continua representa todos los pacientes después del primer síncope antes del inicio de beta bloqueantes (BB), la línea discontinua roja representa la evolución de pacientes bajo tratamiento BB y la línea discontinua violeta los pacientes que tienen síncope a pesar de tratamiento BB.

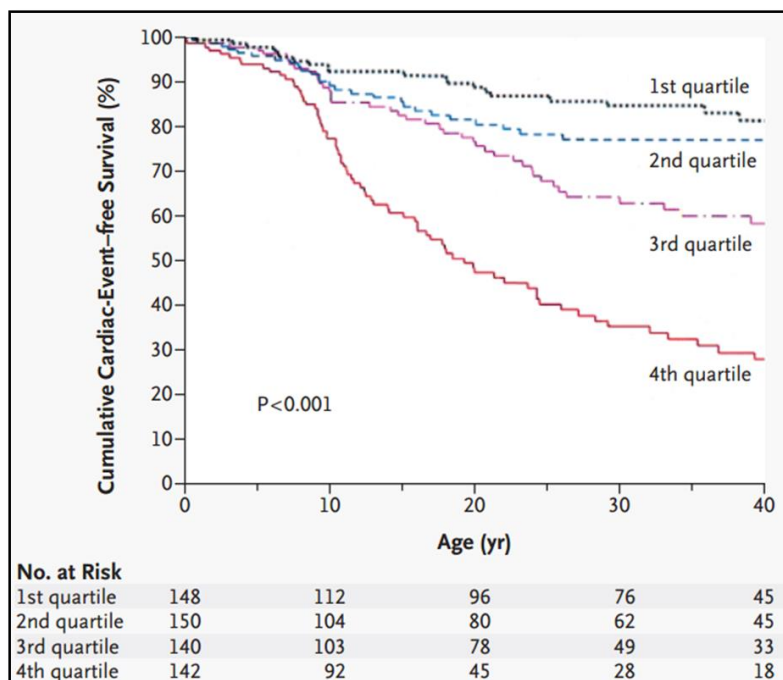


Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiacos de 580 pacientes del Registro Internacional de SQT (17). Los cuartiles de QTc fueron: primero, ≤ 446 ms; segundo, 447-468 ms, tercero 469-498 ms; y cuarto ≥ 498 ms. La diferencia entre los cuartiles fue significativa.

7.3.- EDAD Y SEXO

Las mujeres suponen el 60-70% del total de pacientes con SQTL. La razón de esta alta penetrancia en las mujeres respecto a los hombres sigue siendo en la actualidad tema de debate. Posibles explicaciones se relacionan con el efecto que las hormonas sexuales ejercen sobre la actividad eléctrica del corazón (194;195) o con el aumento de la probabilidad de la transmisión materna del alelo afectado a las hijas en comparación con los hijos (66).

La posible influencia hormonal es apoyada por el aumento de eventos cardíacos que se observan en los 9 primeros meses del postparto (sobre todo en el QTL2) y por el hecho de que la testosterona acorta el intervalo QT después de la pubertad, produciendo una protección relativa contra los eventos arrítmicos en los niños postpuberales y en los hombres con SQTL (196).

En 2008, un análisis de los datos del Registro Internacional de SQTL, mostró que durante la infancia el sexo masculino se relacionaba con un claro incremento del riesgo MS o MS resucitada (MSR) (187). Sin embargo, después de la pubertad se observaba una tendencia opuesta, manteniendo las mujeres un riesgo mayor que los hombres durante la edad adulta, sobre todo entre los 18 y los 40 años de edad (figura 18) (197). Una excepción serían los varones con QTL3, que muestran un incremento del riesgo de MS a lo largo de toda la vida (17).

Los pacientes que presentan síncope o MS antes de los 7 años de edad, tienen una alta probabilidad de recurrencia de eventos arrítmicos a pesar de tratamiento BB (190), y concretamente los que tienen antecedentes de eventos cardíacos en el primer año de vida tienen un riesgo muy elevado de eventos cardíacos letales a pesar de tratamiento (191;192).

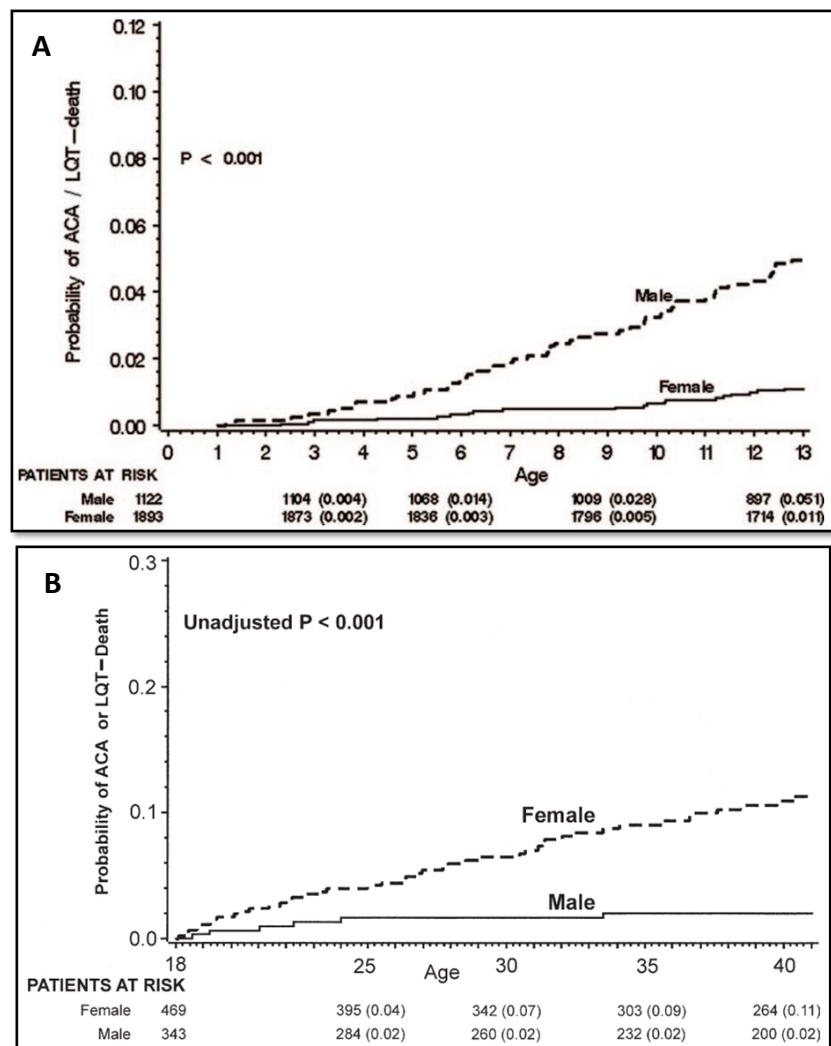


Figura 18. Curvas de Kaplan Meier de probabilidad de muerte súbita o muerte súbita resucitada (ACA, aborted cardiac arrest). (A) En un grupo de 3015 niños entre 1 y 12 años de edad con SQTL (187). **(B)** En un grupo de 812 adultos >18 años con genética positiva para SQTL (197).

7.4.- GENÉTICA

Las arritmias ventriculares son más frecuentes en el QTL1 y QTL2, pero son más letales en el QTL3 (198). Por otro lado, variantes genética específicas como el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (114) o el síndrome de Timothy (128) son altamente malignas.

En el QTL1, las mutaciones que afectan a la región transmembrana o a los bucles citoplasmáticos del canal se asocian con mayor frecuencia de eventos cardiacos que las mutaciones del segmento C-terminal (199;200). Además, las mutaciones responsables de QTL1 que presentan un efecto dominante negativo en la actividad del canal (por ejemplo, que provocan una reducción mayor del 50% de su función) se asocian con

mayor riesgo de presentar eventos cardiacos que aquellas con un comportamiento haploinsuficiente (por ejemplo, reducción menor del 50% de la función del canal) (201;202). En los pacientes con QTL2, las mutaciones en la región formadora del poro (S5-bucle-S6) del canal presentan un incremento del riesgo arrítmico frente a aquellas localizadas en las regiones no formadoras del poro (203;204) (figura 19). En un artículo reciente, *Migdalovich et al* (205) encontraron que el sitio de la mutación influía en el riesgo arrítmico en los hombres con QTL2 (mutaciones en la región del poro se asociaron a más riesgo), mientras que la localización de la mutación no era relevante en mujeres con QTL2, cuyo riesgo es alto independientemente de la localización de la mutación. Así pues, entre los pacientes con genotipo positivo, los varones con QTL1 que están asintomático en la juventud, presentan un bajo riesgo de volverse sintomáticos en edades más avanzadas de la vida (185), mientras que las mujeres, especialmente las mujeres con QTL2, permanecen en riesgo incluso pasados los 40 años de edad.

Finalmente, es importante destacar que entre el 4% y el 11% de los pacientes con SQTL y genotipo identificado presentan una segunda mutación patogénica en los genes relacionados con el SQTL, hecho que se asocia a un peor pronóstico (71;77;206). Por tanto, algunos autores aconseja un screening completo de toda la región codificante de los tres principales genes causales de SQTL (*KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*) (70).

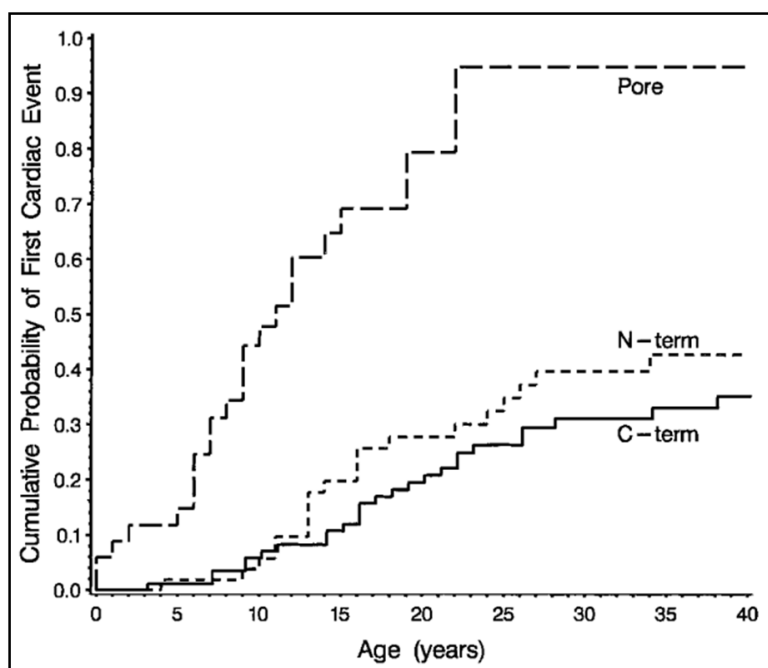


Figura 19. Diferencias en el significado pronóstico de las mutaciones en el QTL2 (204).

8.- TRATAMIENTO DEL SQTl.

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. Por otro lado, el 12% de los pacientes asintomáticos desarrollan síntomas, e incluso MS, pudiendo ser la MS la primera manifestación de la enfermedad en el 9% de los casos (155).

8.1.- MEDIDAS GENERALES

- Se recomienda evitar el ejercicio extenuante, y sobre todo la natación a los pacientes con QTL1.
- Los pacientes con QTL2 deben evitar la exposición a ruidos intensos y abruptos (alarma del despertador, sonido del teléfono, etc.)
- Todos los pacientes con SQTl deben evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT (24).
- La participación de los pacientes con SQTl en deportes de competición es actualmente tema de debate, aunque datos retrospectivos recientes sugieren que la participación en deportes de competición podría ser segura en determinados casos (207). Así pues, los pacientes con deseo de participar en deportes de competición necesitarían la confirmación genética de que son pacientes de bajo riesgo, tener un QTc normal o una prolongación "borderline", y la ausencia de síntomas previos y de antecedentes familiares de MS (207). En caso de cumplir todos estos requisitos, se les podría permitir participar en deportes de competición bajo tratamiento farmacológico y en zonas deportivas con disponibilidad de desfibriladores automáticos externos y personal entrenado en maniobras de reanimación cardiopulmonar (43) (tabla 5).

8.2.- FÁRMACOS BETA BLOQUEANTES

Constituyen la primera línea de tratamiento. Todo paciente con diagnóstico de SQTl debe recibir tratamiento con BB, incluyendo aquellos con diagnóstico genético y QTc normal (SQTl oculto), a menos que haya alguna contraindicación para el mismo como podría ser la presencia de asma activo (190;191;208) (tabla 5). Esta terapia reduce el riesgo de eventos hasta en un 64% (209). Los BB modifican fundamentalmente la dispersión del intervalo QT (210).

Aunque se ha demostrado que los BB disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares (211;212), un 10% de los pacientes con QTL1, un 23% de los pacientes

con QTL2 y un 32% de los pacientes con QTL3 tendrán síntomas a pesar del tratamiento (190). En un estudio que incluyó a 869 pacientes con SQT y genotipo no identificado, la mortalidad bajo tratamiento BB fue del 2% y de 1.6% si se incluían únicamente los pacientes con antecedentes de síncope (no MSR) y sin eventos en el primer año de vida (213). Son eficaces particularmente en los pacientes con QTL1 (214) (190), cuyos eventos arrítmicos están regulados de forma importante por el sistema simpático. El no cumplimiento terapéutico y el uso de fármacos que prolongan el QT son las principales causas de “fracaso terapéutico” (215). Los pacientes con QTL2 bajo tratamiento BB presentan mayor número de eventos arrítmicos que los pacientes con QTL1 (190). Sin embargo, el mayor número de eventos bajo tratamiento BB, ha sido descrito en los pacientes con QTL3 (79;215). Este hecho puede ser debido al escaso número de pacientes con QTL3 incluidos en los estudios, en los que además, se evalúan conjuntamente todos los pacientes sin estratificar en función de la edad a la que se produjo el primer evento cardiaco (191). Así pues, los eventos cardiológicos que ocurren en el primer año de vida se asocian a un pronóstico extremadamente negativo independientemente del tratamiento, mientras que para el resto de pacientes con QTL3, la mortalidad bajo tratamiento BB está cercana al 3% (*Wilde et al.* datos no publicados, 2013) (147). En cambio, para otros autores los fármacos BB deben usarse con cautela en los pacientes con QTL3, puesto que las arritmias ventriculares en este subtipo de QTL son más comunes a FC bajas.

En términos generales, el 32% de los pacientes sintomáticos antes del inicio de tratamiento con BB tendrá recurrencias de los síntomas en los primeros 5 años, y el 14% de los que presentaron una MSR antes del tratamiento, presentarán otro evento similar en 5 años si sólo reciben esta terapia (213).

En la actualidad, no existe suficiente evidencia a favor de los BB cardioselectivos o no cardioselectivos. Se prefieren los BB de acción prolongada como los de liberación sostenida, ya que pueden darse una o dos veces al día evitando grandes fluctuaciones de los niveles plasmáticos. En un estudio reciente que comparó la eficacia de diferentes BB utilizados frecuentemente en el tratamiento del SQT, el propanolol demostró un acortamiento mayor del intervalo QTc que metoprolol y nadolol (216). Por otro lado, mientras no existan estudios que definan la dosis más efectiva, se recomiendan dosis completas para la edad y peso del paciente. Se debe evitar la discontinuación brusca del tratamiento con BB, puesto que incrementa el riesgo de exacerbaciones (43;53).

8.3.- DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE (DAI)

En la figura 20, se recogen las indicaciones de implante de DAI en el SQT según el último documento de consenso de expertos en enfermedades arrítmicas primarias (43).

El implante de DAI está sólidamente indicado en los pacientes con SQTL que han sufrido una MSR (189) (tabla 5). Sólo se valorará tratar con BB o simpatectomía sin implante de DAI, en los pacientes con QTL1 que hayan sufrido una MSR sin tratamiento BB cuando el implante de DAI esté asociado a alto riesgo de complicaciones como en los pacientes pediátricos (215;217). Por otro lado, hay evidencia a favor del implante en pacientes con síncope relacionado con el SQTL a pesar del tratamiento con BB (218). También debería considerarse el implante de DAI en pacientes de muy alto riesgo como los pacientes sintomáticos con dos o más mutaciones (incluyendo en síndrome de Jervell-Lange-Nielsen) (114).

Debido a que las complicaciones derivadas del implante del DAI no son infrecuentes, los BB continúan siendo la primera línea de tratamiento para los pacientes asintomáticos, salvo en los casos de pacientes que se consideran de muy alto riesgo y especialmente aquellos con contraindicación a los BB, en los que podría valorarse el implante (18;219). La MS familiar relacionada con SQTL no es indicación de implante de DAI en los familiares afectados supervivientes, a menos que presenten un perfil de riesgo individual elevado (220).

En caso de implante de DAI se recomienda, si es posible, la programación de una única zona de FV (con un punto de corte mayor de 220-240 latidos por minuto), con la finalidad de prevenir los choques inapropiados (43).

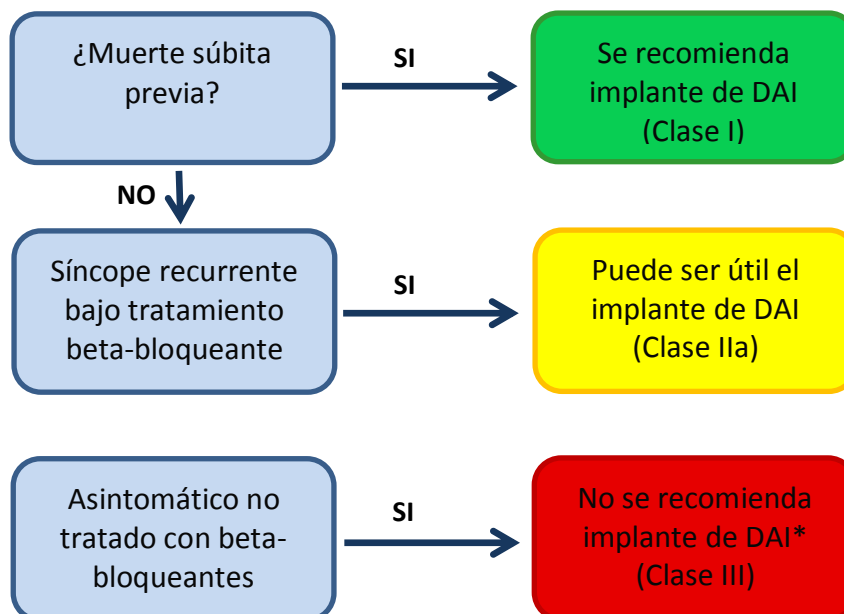


Figura 20. Recomendaciones para el implante de DAI en pacientes con SQTL (43).

*Excepto determinadas circunstancias

8.4.- SIMPATECTOMÍA IZQUIERDA

En 1971 se introdujo la gangliectomía simpática como opción terapéutica en estos pacientes (9), y en 1991, se publicó la primera serie de casos con resultados alentadores (221). Actualmente, se puede realizar quirúrgicamente mediante una incisión supraclavicular izquierda (9;222;223) o como un procedimiento mínimamente invasivo (toracoscopia microinvasiva) en centros con experiencia (224). El procedimiento consiste en 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 no ha mostrado ser suficientemente efectiva (53).

La denervación simpática cardíaca izquierda es a menudo efectiva en reducir la probabilidad de eventos arrítmicos en pacientes de alto riesgo que son intolerantes o refractarios al tratamiento con BB (tabla 5). También se realiza frecuentemente en niños con muy alto riesgo, en los que el implante de un DAI puede que esté relativamente contraindicado por el tamaño corporal. Otra indicación sería pacientes con asma o intolerancia a BB (43).

Aunque se han realizado varios estudios posteriores (224;225), en 2004 se publicó la serie más grande de pacientes sometidos a simpatectomía izquierda, que incluyó a 147 pacientes (226). En este registro se mostró una reducción significativa en los episodios de síncope o muerte súbita, así como una supervivencia global a los 5 años del 95%. Asimismo, se encontró una reducción significativa del intervalo QTc tras el procedimiento. A pesar de los buenos resultados, la prevención de MS no es completa aunque se logra reducir al 3%. En pacientes portadores de DAI en los que se realizó la cirugía por la presencia de múltiples descargas, la media de terapias del DAI se redujo en un 95%.

8.5.- OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

MARCAPASOS

Los pacientes con QTL3 serían los que potencialmente se beneficiarían más de este tratamiento, puesto que en ellos, la dispersión de la repolarización empeora de forma importante con la bradicardia (227;228). Las frecuencias programadas por debajo de 70 lpm no son útiles para prevenir arritmias ventriculares (229), por lo que se recomienda una programación a frecuencias superiores y desconectar todas las funciones que impliquen la presencia de pausas o bradicardia.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE SODIO

Tratamientos específicos como los bloqueantes de los canales de sodio (mexelitina (179), flecainida (230) y ranolazina (231)), han sido utilizados en un número limitado de

pacientes con riesgo elevado, refractarios a tratamiento BB o con recurrencia de eventos cardiacos a pesar del tratamiento con DAI y denervación simpática. El uso de estos tratamientos está generalmente limitado a los pacientes con QTL3 y no deben administrarse si no hay un diagnóstico genético confirmado (53).

Aunque la flecainida (232), la mexelitina (179;233;234) y la ranolazina (231) han demostrado mejoría de los parámetros electrocardiográficos de riesgo y acortamiento del intervalo QTc en pacientes con QTL3, los datos proceden de estudios observacionales, se han notificado algunos resultados adversos en algunos individuos y no se dispone de experiencia a largo plazo.

SUPLEMENTOS DE POTASIO Y FÁRMACOS QUE FACILITAN LA DISPONIBILIDAD DE POTASIO

Los suplementos 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 (235;236). Los fármacos que favorecen la apertura de los canales de potasio, como el paricalium, leveromakalium, nicornadil y pinacidil, han mostrado ser útiles en el tratamiento del SQT. Los subtipos que en particular se beneficiarían serían el QTL1 y QTL2 (53;237). Sin embargo, la poca experiencia de uso hace que no se recomienden de manera general.

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento. Documento de consenso de 2013 de la HRS/EHRA/APHRS para el diagnóstico y manejo de pacientes con síndromes arrítmicos hereditarios primarios (43).

Clase I	<p>1. Se recomiendan las siguientes modificaciones en el estilo de vida en los pacientes con diagnóstico de SQTL</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Evitar los fármacos que prolonguen el intervalo QT b) Identificación y corrección de las alteraciones electrolíticas que pueden ocurrir asociadas a la diarrea, vómito, condiciones metabólicas o dietas desequilibradas para la pérdida de peso. <p>2. Los fármacos BB se recomiendan en los pacientes con diagnóstico de SQTL que están:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Asintomáticos con QTc \geq 470 ms y/o. b) Sintomáticos por síncope o TV/FV. <p>3. La denervación simpática cardiaca izquierda se recomienda en los pacientes con SQTL de alto riesgo, en los que:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) El implante de DAI está contraindicado o es rechazado y/o b) BB no son efectivos en la prevención de síncope/arritmias, no son bien tolerados, son rechazados o están contraindicados. <p>4. Se recomienda implante de DAI en los pacientes con diagnóstico de SQTL que han sufrido una MSR.</p> <p>5. Todos los pacientes que deseen participar en deportes de competición deben ser remitidos a un especialista para valoración del riesgo.</p>
Clase IIa	<p>6. Los BB pueden ser útiles en los pacientes con asintomáticos con diagnóstico de SQTL y QTc \leq 470ms.</p> <p>7. El implante de DAI puede ser útil en pacientes con diagnóstico de SQTL con síncope recurrentes pese a tratamiento con BB.</p> <p>8. La denervación simpática cardiaca izquierda puede ser útil en pacientes con diagnóstico de SQTL que experimenten eventos bajo tratamiento con BB/DAI.</p> <p>9. El uso de bloqueantes de los canales de sodio como terapia complementaria, pueden considerarse en los pacientes con QTL3 y QTc > 500 ms en los que se acorta el intervalo QTc > 40 ms tras prueba oral aguda con uno de estos fármacos.</p>
Clase III	<p>10. Excepto en circunstancias especiales, no está indicado el implante de DAI en pacientes con SQTL asintomáticos que no han recibido tratamiento previo con BB.</p>

BB, beta-bloqueantes; DAI, desfibrilador automático implantable; FV, fibrilación ventricular, QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; MS, muerte súbita; MSR, muerte súbita resucitada; TV, taquicardia ventricular no sostenida.

9.- INTERVALO QT Y CARDIOPATÍA.

En los últimos años, ha surgido un interés creciente por el estudio del significado pronóstico de intervalo QT en otras enfermedades cardiacas. Así pues, la prolongación del intervalo QTc ha sido asociada con un incremento significativo del riesgo de MSC en pacientes con enfermedad coronaria (238). Por otro lado, varios estudios han mostrado que la presencia de un intervalo QT prolongado es un hallazgo frecuente en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) (239;240). En este sentido, algunos estudios proponen que el aumento del intervalo QT podría ser reflejo de un fenotipo de más severo de MCH en términos de hipertrofia. Sin embargo, en algunos casos se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ligera, lo que podría sugerir una característica primaria de la enfermedad (240). Por tanto, son necesarios más estudios que esclarezcan la etiología del incremento del QT en la MCH y su significado pronóstico en esta población.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- HIPÓTESIS

A lo largo de la introducción se ha hecho un resumen del conocimiento del SQTL en la actualidad. La evaluación genética y el estudio familiar en unidades específicas son fundamentales en una enfermedad en la que los afectados pueden no tener manifestaciones clínicas ni electrocardiográficas y presentar una MS como debut de la enfermedad.

Cuando se descubre una nueva mutación en un gen implicado en el SQTL, y sobre todo cuando no tenemos disponibilidad de estudios funcionales, es fundamental integrar la información en un contexto clínico, valorar la cosegregación de la mutación con la enfermedad y realizar simulaciones computacionales de la patogenicidad de la mutación.

Sin embargo, en ocasiones no se llega al diagnóstico genético o este se retrasa en el tiempo, necesitándose nuevas herramientas que permitan diagnosticar la enfermedad e iniciar tratamiento precozmente. Se ha descrito que existe una respuesta anómala del intervalo QTc al cambio postural de la bipedestación en los pacientes con SQTL, por lo que sería importante establecer si este test podría ser utilizado como herramienta adicional para el diagnóstico de estos pacientes. Por otro lado, sería conveniente evaluar si existen modificaciones en la respuesta a la bipedestación en los pacientes que están bajo tratamiento beta-bloqueante.

Finalmente, partiendo del conocido riesgo arrítmico de la prolongación del intervalo QT y de que los pacientes con MCH por motivos principalmente estructurales presentan valores de QT más prolongados que los individuos sanos, nos planteamos si el intervalo QT podría ser un parámetro importante en la estratificación del riesgo en una población de pacientes con MCH.

2.- OBJETIVOS

1. Realizar una descripción clínica, electrocardiográfica y genética de la población de pacientes con SQTl congénito valorados en una consulta específica de cardiopatías familiares en la Región de Murcia.
2. Estudiar la relación entre el genotipo y fenotipo de la mutación H562R/a1685g en el gen *KCNH2* descrita en una amplia familia en la Región de Murcia.
3. Valorar la respuesta al test de bipedestación en un grupo de pacientes con SQTl congénito:
 - a. Evaluar el potencial valor diagnóstico del test
 - b. Evaluar la respuesta al test bajo tratamiento con BB
4. Estudiar la distribución del intervalo QT y su significado clínico en una población de pacientes con MCH.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde el 1/01/2004 al 1/01/2014 se diagnosticaron 18 pacientes consecutivos no emparentados de SQTl en la consulta de Cardiopatías Familiares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Tras el screening familiar de estos 18 probandos, se diagnosticaron 35 pacientes más de esta enfermedad. El diagnóstico de SQTl se realizó ante alguno de los siguientes:

- Una puntuación en el Score de Schwartz ≥ 4 (13), en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
- La presencia de una mutación patogénica o probablemente patogénica en uno de los genes responsables de SQTl en un paciente con sospecha clínica o en los familiares de un paciente con SQTl portador de la misma mutación.
- Una respuesta diagnóstica en el test de adrenalina ante la sospecha clínica de SQTl o un test de adrenalina positivo en los familiares de un paciente con SQTl sin mutación genética identificada.
- Los individuos portadores de mutaciones de significado incierto, sólo se consideraron afectados si tenían una puntuación en el Score de Schwartz ≥ 4 (13).

En todos los probandos se realizó un estudio cardiológico completo, recogándose una muestra sanguínea para el análisis genético en aquellos que dieron su consentimiento. A partir de cada probando, se realizó un *pedigree* o árbol familiar que incluyó al menos tres generaciones. A los familiares de primer grado se les ofreció la realización de *screening familiar* consistente en evaluación cardiológica y genética. Todos los pacientes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento por escrito previo a la realización del estudio (Anexo I).

Los datos de los pacientes fueron recogidos de forma protocolizada y almacenados en una base de datos diseñada para este trabajo.

1.1.- PACIENTES CON SQTl EVALUADOS CON EL TEST DE BIPEDESTACIÓN.

El test de la bipedestación, por tratarse de una herramienta novedosa y cuyo papel ha sido descrito para el diagnóstico de pacientes sin tratamiento betabloqueante, sólo pudo realizarse en los pacientes cuya primera evaluación se realizó en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca a partir del 01/09/2010.

Con la finalidad de aumentar la población de estudio, se evaluaron los registros electrocardiográficos del test de bipedestación de los pacientes diagnosticados de novo en

la Unidad de Muerte Súbita del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El total de pacientes evaluados entre ambos hospitales fue de 36.

1.2.- POBLACIÓN DE PACIENTES CON MCH EN LOS QUE SE EVALUÓ EL INTERVALO QT Y SU SIGNIFICADO

El estudio del intervalo QT en la MCH se realizó en 292 pacientes evaluados de manera consecutiva entre el 1/01/2005 y el 1/01/2011. El diagnóstico de MCH se basó en la demostración en la ecocardiografía de un VI hipertrófico no dilatado (grosor parietal \geq 15 mm en probandos o \geq 13 mm en familiares de pacientes con MCH), en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de provocar hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (241). En todos los pacientes con MCH, se realizó un estudio cardiológico completo y se recogió una muestra sanguínea para el análisis genético de los genes más frecuentes responsables de MCH tras obtener su consentimiento escrito (Anexo I).

Se excluyeron los pacientes que estaban en tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase I o III de la clasificación de Vaughan-Williams, aquellos que precisaban de estimulación ventricular por marcapasos, los pacientes con FC $>$ 120 lpm o $<$ 50lpm, y los que presentaban hipertrofia apical aislada.

El protocolo de estudio en los pacientes con MCH se recoge de forma específica en el apartado 5. Los apartados 2-4 del Material y Métodos de esta Tesis Doctoral aluden a la población de pacientes con SQT.

2.- EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación de los probandos incluyó anamnesis, examen físico, ECG de 12 derivaciones, ecocardiografía-Doppler (modo M, modo 2D y estudio Doppler), ECG, ECG-Holter de 24 horas ambulatorio, y en algunos casos ergometría, test de bipedestación y test de provocación farmacológica con adrenalina.

Salvo contraindicación, e independientemente de la sintomatología o el valor de QTc, se inició tratamiento con BB en todos los pacientes con diagnóstico de SQT. Se valoró implante de marcapasos en aquellos pacientes con intolerancia a BB por bradicardia e implante de DAI o simpatectomía izquierda en aquellos que seguían presentando síncope o arritmias a pesar de tratamiento con BB a dosis completas.

En visitas sucesivas se recogió información referente a los eventos clínicos, se realizó un ECG de control y se valoró la respuesta al tratamiento. Las revisiones se realizaron al mes y a los 3 meses del diagnóstico, y posteriormente cada 6 meses.

3.- VARIABLES PRINCIPALES DE FENOTIPO

En todos los pacientes se recogieron una serie de variables en relación a la caracterización del fenotipo que incluyeron: sexo, edad al diagnóstico, motivo del diagnóstico (diagnóstico casual al realizar un ECG por otro motivo, diagnóstico por síntomas, diagnóstico mediante *screening familiar*), síntomas (síncope, arritmias ventriculares), antecedentes personales de sordera congénita, antecedentes familiares de síncope, antecedentes personales de MSR y antecedentes familiares de MS o MSR. Se definió MS cardiaca como la MS presenciada, con o sin documentación de FV, dentro de la primera hora del inicio de los síntomas, o muerte nocturna sin el antecedente de empeoramiento de la sintomatología.

La penetrancia de la enfermedad fue determinada en base a los criterios electrocardiográficos y a la presencia de síntomas. De este modo, se clasificó a los pacientes en: pacientes con SQTL manifiesto (aquellos que presentaron síncope compatible con SQTL, arritmias ventriculares documentadas o QTc por encima de los valores normales para la población sana general) y pacientes con SQTL oculto o portadores asintomáticos.

3.1.- ELECTROCARDIOGRAMA

En todos los pacientes se realizó un ECG de 12 derivaciones en decúbito supino (velocidad 25 mm/s y voltaje 10 mm/mV). El intervalo QT se midió manualmente desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. El final de la onda T se determinó por la intersección de la línea tangente a la pendiente descendente de la onda T con la línea isoeletrica. La medida del intervalo QT se realizó en las derivaciones DII y V5 o V6, usando el valor más prolongado. Posteriormente, se corrigió por la FC mediante la fórmula de Bazett ($QTc = QT/RR^{0.5}$) (32). Se consideró como intervalo QTc prolongado, un QTc \geq 450 ms en hombres adultos o un QTc \geq 460 ms en mujeres adultas y en niños/adolescentes entre 1-15 años de edad (29;41).

3.1.1.- TEST DE BIPEDESTACIÓN

El test de bipedestación previamente descrito por *Viskin et al.(183)*, se realizó bajo el siguiente protocolo:

1. Tras 10 minutos de reposo en posición de decúbito supino se realizó un ECG considerado como ECG basal o en decúbito.
2. Posteriormente, bajo registro ECG continuo se pidió al paciente que se levantará rápidamente, considerando como ECG en bipedestación el primer ECG obtenido tras la desaparición de los artefactos provocados por el cambio postural (los ECG realizados más de 10 segundos tras la bipedestación fueron excluidos).

Se realizaron las siguientes medidas:

- Intervalo QTc en decúbito (QTc_{dec})
- Intervalo QTc en bipedestación (QTc_{bip})
- Incremento del intervalo QTc con la bipedestación (ΔQTc), definido como la resta $QTc_{bip} - QTc_{dec}$.

Todos los valores de QT fueron corregidos por la fórmula de Bazett (32) y en aquellos pacientes que se repitió el test de la bipedestación bajo tratamiento BB, el valor del QT se corrigió adicionalmente con la fórmula de Fridericia (34).

Tanto en los ECGs en decúbito como en bipedestación, se clasificó la morfología de la repolarización como normal o típica de SQT. Usamos una simplificación de las morfologías del segmento ST-onda T previamente descritas por *Zhang et al.(82)*, para distinguir dos patrones típicos de QTL1: (a) ondas T de base amplia, (b) ondas T de inicio tardío y apariencia normal; y dos patrones de repolarización típicos de QTL2: (a) ondas T bífidas sutiles o poco marcadas (b) onda T bífidas obvias o marcadas. El resto de pacientes con otros subtipos de QTL o SQT con genética no identificada, también se clasificaron atendiendo a estas morfologías.

3.2.- ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma-doppler al diagnóstico para descartar la presencia de cardiopatía estructural. Los ecocardiogramas se realizaron por medio de equipos Hewlett-Packard Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) y/o Philips iE-33 (Philips Andover, Massachusetts, USA). Se obtuvieron planos estándar en modo-M y bidimensional y mediciones doppler estándar. Todos los estudios se almacenaron en un sistema informático de almacenamiento de imágenes (*Xcelera, Philips Electronics*).

3.3.- TEST DE PROVOCACIÓN FARMACOLÓGICA CON ADRENALINA

Se realizó test de provocación con adrenalina en:

- Los individuos con QTc basal normal o borderline y sospecha clínica de SQT. Se consideró QTc borderline aquel comprendido entre los 440 ms y los 450 ms.
- En el *screening familiar* en los casos de ausencia de mutación genética identificada en el probando
- En el *screening familiar*, en espera de los resultados del estudio genético del probando si se preveía que se iban a retrasar en el tiempo.

El test de adrenalina se realizó bajo el protocolo de la Clínica Mayo o de Ackerman, consistente en la infusión de adrenalina a dosis creciente durante 25 minutos (0.025-0.2µg/kg/min) (figura 14) (163). Una prolongación paradójica del intervalo QT, definida como un incremento ≥ 30 ms del QT se consideró diagnóstica.

3.4.- OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Otras exploraciones como el ECG-Holter de 24 horas y la prueba de esfuerzo, se realizaron para valorar el comportamiento del intervalo QT a lo largo del día o durante el ejercicio. En los pacientes con diagnóstico dudoso fueron útiles como complemento del estudio en espera del test genético, mientras que en los pacientes con diagnóstico de SQT (Score de Schwartz ≥ 4 , portadores de una mutación patogénica, test de adrenalina positivo en contexto clínico de sospecha de SQT) se utilizaron principalmente para valorar la respuesta al tratamiento.

3.4.1.- REGISTRO ECG-HOLTER 24 HORAS

Se empleó ECG-Holter de 24 horas de dos canales, adquiridos a una frecuencia de muestreo de 200Hz (*Marquette Electronics, Milwaukee, USA* y *Synetec, ELA Medical, Sorin, USA*). Se recogieron datos referentes a la FC media, mínima y máxima; QTc medio, mínimo y máximo; número de episodios y duración de arritmias supraventriculares y ventriculares; pausas sinusales y alteraciones de la conducción auriculoventricular.

3.4.2.- ERGOMETRÍA: RESPUESTA DEL INTERVALO QT AL EJERCICIO

En los pacientes en los que su condición física lo permitió, se realizó una prueba de esfuerzo o ergometría limitada por síntomas. Se empleó un ergómetro con tapiz rodante (*Marquette Electronics Inc., Milwaukee, USA* y *General Electric T-2100, Milwaukee, USA*) según protocolo de Bruce. Se realizó monitorización continua con ECG de 12 derivaciones a una velocidad del trazado de 25mm/s, y se registró el ECG en papel cada minuto durante

la duración del esfuerzo y hasta 5 minutos del periodo post-esfuerzo. La FC, la TA y los síntomas también se monitorizaron durante el test. Se midió el QTc basal antes de iniciar la prueba, en el máximo esfuerzo (FC máxima) y a los dos minutos de finalizar el esfuerzo, y se calcularon las diferencias entre el QTc en el pico de esfuerzo y el basal, así como la diferencia entre el QTc en la recuperación y el QTc basal. La medida del intervalo QT se realizó de la misma manera que la descrita en el apartado 3.1 y su corrección por la FC mediante la fórmula de Bazett. La valoración ergométrica inicial, se realizó previamente a comenzar el tratamiento con BB y posteriormente en las revisiones se efectuó bajo tratamiento para valorar la respuesta al mismo. Una prolongación patológica del intervalo QTc con el esfuerzo o en la recuperación de forma aislada, no fue suficiente para establecer el diagnóstico definitivo de SQTl (ver criterios diagnósticos en el apartado 1).

4.- ESTUDIO GENÉTICO

El estudio genético se realizó de forma conjunta entre el Laboratorio de Diagnóstico Genético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España) y en "Health in Code" (A Coruña, España). Para ello, se extrajo el ADN (ácido desoxirribonucleico) genómico de todos los casos índices a partir de una muestra de sangre periférica, y posteriormente se amplificaron y secuenciaron todos los exones y las regiones intrónicas flanqueantes de los genes *KCNQ1*, *KCNH2*, y *SCN5A*. En caso de no evidenciar mutación responsable de la enfermedad se completó el estudio con los genes *KCNJ2*, *KCNE1* y *KCNE2*. La secuencia de cada gen se comparó con la secuencia de referencia de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* [*KCNQ1* (NM_000218.2), *KCNH2* (NM_000238.3), *SCN5A* (NM_198056.2), *KCNJ2* (NM_000891.2), *KCNE1* (NM_000219.4) *KCNE2* (NM_172201.1)] (242). La patogenicidad de las variantes nuevas se evaluó mediante los programas bioinformáticos Poliphen2, Pmut y/o Mutation Taster. Posteriormente, se comprobó con una segunda muestra los resultados obtenidos, y se realizó estudio genético en la familia de la variante genética encontrada en el probando.

5.- PACIENTES CON MCH EN LOS QUE SE EVALUÓ EL INTERVALO QT Y SU SIGNIFICADO

En el apartado 1, se recogen los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con MCH para el estudio del intervalo QT. A continuación, se muestran las variables clínicas analizadas y las exploraciones complementarias realizadas de forma específica en esta población.

5.1.- EVALUACIÓN CLÍNICA

Se realizó anamnesis, examen físico, ECG de 12 derivaciones, ecocardiografía-Doppler, ECG-Holter de 24 horas ambulatorio, ergometría y en los casos que fue posible resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca.

En visitas sucesivas, se recogió información referente a la situación clínica, eventos clínicos y tratamientos. Los eventos clínicos que se notificaron en el seguimiento fueron mortalidad (muerte de causa cardíaca: MS cardíaca, fallo cardíaco progresivo, accidente cerebrovascular o muerte de causa no cardíaca), MSR, trasplante cardíaco e ictus.

5.2.- VARIABLES PRINCIPALES DE FENOTIPO

Se recogieron las siguientes variables de fenotipo: edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas, sexo, hipertensión arterial previa, antecedentes familiares de MS, presencia de síntomas (dolor torácico, síncope, palpitaciones), capacidad funcional por medio del sistema propuesto por la New York Heart Association (NYHA), variables ecocardiográficas y electrocardiográficas, presencia/ausencia de TV no sostenida (TVNS) en ECG-Holter de 24 horas, presencia/ausencia de respuesta presora anormal (RPA) en la prueba de esfuerzo, FA al diagnóstico o en el seguimiento y tipo de FA, tratamiento (BB y/o verapamil), presencia/ausencia de fibrosis en los que se realizó RMN cardíaca, se recogió si sometieron a ablación septal o miomectomía y en los portadores de DAI si presentaron eventos arrítmicos en el seguimiento.

ELECTROCARDIOGRAMA

Se realizó un ECG de 12 derivaciones a todos los pacientes en posición de decúbito supino. La presencia electrocardiográfica de HVI se definió por una puntuación ≥ 5 en el score de Romhilt-Estes (243).

Se midieron manualmente y se corroboraron digitalmente los intervalos RR, QT, JT y QRS. El protocolo de medida del intervalo QT fue el mismo que para la población de pacientes con SQT (ver apartado 3.1 de material y métodos). El intervalo QT se corrigió por la FC usando la fórmula de Bazett ($QTc = QT/RR^{0.5}$) (32). Los intervalos JT y JT corregido (JTc) se obtuvieron restando a la duración del QRS la duración del QT y QTc respectivamente.

Considerando como QTc prolongado un valor del intervalo QTc > 450 ms para hombres adultos y > 460 ms para mujeres adultas (41;42), se establecieron dos grupos: (I) QTc ≤ 450/460 y (II) QTc > 450/460. Puesto que algunos estudios sugieren que los pacientes con MCH es más frecuente que tengan un QTc prolongado (240;244;245), se empleó el punto de corte de 480 ms para clasificar los mismos pacientes en otros dos grupos: (A) QTc ≤ 480ms (B) QTc > 480ms.

ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma al diagnóstico, en el mismo momento que se realizó el ECG para la valoración del intervalo QTc. Los ecocardiogramas se llevaron a cabo con equipos Hewlett-Packard Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) y/o Philips iE-33 (Philips Andover, Massachusetts, USA). Se obtuvieron planos estándar en modo M y bidimensional. El diámetro telediastólico (DTDVI), diámetro telesistólico (DTSVI) y diámetro antero-posterior auricular izquierdo (AI), se midieron en modo-M y fueron confirmadas con imágenes bidimensionales obtenidas en el plano paraesternal longitudinal de VI. La magnitud y la distribución de la HVI se evaluaron a partir de los planos paraesternales cortos a nivel de la válvula mitral, de músculos papilares y de ápex. También se midió el grosor parietal del septo anterior y de la pared posterior en el plano paraesternal longitudinal. El grosor parietal máximo de VI (GPMVI) se definió como el valor máximo de grosor parietal en telediástole en cualquiera de los planos evaluados. El gradiente en el tracto de salida de VI (TSVI) en estado basal y tras maniobras de Valsalva, se calculó a partir del perfil de velocidad Doppler según la ecuación modificada de Bernoulli $\Delta P = 4V^2$, donde ΔP es el gradiente de presión instantáneo (mmHg) y V es la medida máxima de velocidad de flujo (m/s) (246). Se consideró obstructivo un gradiente basal o provocado > 30mmHg.

Todos los estudios se almacenaron en un sistema informático de almacenamiento de imágenes (*Xcelera, Philips Electronics*).

REGISTRO ECG-HOLTER 24 HORAS

Se realizó registro ECG de 24 horas bajo el mismo protocolo que en los pacientes con SQT (ver variables recogidas en el apartado 3.4). Se definió TVNS como la presencia de

una o más rachas de extrasístoles ventriculares consecutivos con una frecuencia mayor de 120 latidos por minuto con una duración menor de 30 segundos.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDIACA

En los pacientes en que fue posible, se realizó RMN cardiaca con escáner de 1.5 Teslas (*General Electric 1.5T Signa LX Release 9.1*), con bobina Torsopa de seis elementos y *software* de cardiología. De forma sincronizada con el ECG y en apnea, se adquirieron secuencias de cine (“steady-state free precession”) en los planos de eje largo y eje corto (en el eje corto se realizaron cortes desde ápex a base de VI con 8-10mm de grosor). Se administró gadolinio gadobutrol (Gadovist®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) intravenoso en bolo a dosis de 0.2mm/Kg. A los 10 minutos de la inyección se tomaron secuencias eco de gradiente, con inversión-recuperación en cortes múltiples (“inversion recovery fast gradient echo). Se valoró la presencia/ausencia de realce tardío de gadolinio (RTG) como parámetro de existencia de fibrosis.

Las imágenes obtenidas fueron procesadas y analizadas en la estación de trabajo *Philips Extended MR Workspace 2.6.3.4*.

ESTUDIO GENÉTICO

Se extrajo el ADN a partir de una muestra de sangre periférica. Se amplificaron y secuenciaron los genes de la cadena pesada de la beta-miosina cardiaca (MYH7) y de la miosina cardíaca de unión a la proteína C (MYBPC3). La secuencia de cada gen se comparó con la secuencia de referencia de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (MYBPC3 (NM_000256.3), MYH7 (NM_000257.2) (242). En los casos en que no se encontró mutación en estos genes, se analizaron otros genes dependiendo del fenotipo del paciente.

6.- ASPECTOS ÉTICOS

Se obtuvo consentimiento informado para recogida de muestras de ADN y para recogida de datos clínicos en la base de datos mediante modelo aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Se asignó un código a las muestras de los pacientes previamente al manejo de las mismas que no permitió ni permitirá en el futuro la identificación del paciente.

El estudio respetó los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del consejo de Europa sobre los derechos humanos y la biomedicina, y la declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano.

7.- ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la versión 15.0 del SPSS para Windows (SPSS inc., Chicago, Illinois). Se comprobó la distribución normal de las variables continuas mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables que mostraron distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar, y las que no siguieron distribución normal como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje. Para la comparación de variables cuantitativas continuas entre grupos, se empleó el test de la *t de Student* en el caso de variables de distribución normal o la prueba no paramétrica de la *U de Mann-Whitney* para las variables no normales. Se empleó el test de la *Chi-Cuadrado de Pearson* para la comparación de variables cualitativas dicotómicas si el número de observaciones esperadas en todas las casillas era superior a 5, o prueba exacta de Fisher para observaciones esperadas entre 2 y 5. La comparación del intervalo QTc antes y después del tratamiento con BB se realizó mediante la prueba de *Wilcoxon*, mientras que para la comparar el efecto de los diferentes tipos de BB se utilizó el test no paramétrico de *Kruskal-Wallis*. La correlación entre el intervalo QTc y otras variables, se evaluó mediante coeficiente de *correlación de Pearson* y análisis de regresión lineal. Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para identificar factores de riesgo independientes para la prolongación del intervalo QTc en la población de pacientes con MCH. Se calculó la utilidad diagnóstica del QTc en bipedestación y del incremento del QTc con la bipedestación a través de la curva COR (Características Operativas del Receptor), calculándose el área bajo la curva (ABC) y la especificidad para una sensibilidad predefinida del 90%. El método de *DeLong* se utilizó para comparar las curvas COR (247). Todos los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO INICIAL CON SQTl CONGÉNITO.

Entre el 1/01/2004 y el 1/01/2014 se diagnosticaron 53 pacientes con SQTl pertenecientes a 18 familias (18 probandos y 35 diagnosticados en el *screening familiar*) en una consulta monográfica de canalopatías del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Las características clínicas de toda la población de pacientes con SQTl aparecen recogidas en la tabla 6. La edad media de los pacientes fue $36,5 \pm 25,5$ años, siendo el 49% mujeres. El motivo más frecuente que llevó al diagnóstico en 15 (83,3%) de los probandos fue la presencia de síntomas (en 8 casos síncope, en 5 MSR y en 2 MS). 3 (16,7%) probandos estaban asintomáticos en el momento de la valoración inicial mostrando un QTc límite o prolongado de forma casual en un ECG realizado por otro motivo. En ellos, la presencia de antecedentes familiares de MS, el estudio genético y/o test de provocación con adrenalina permitió establecer el diagnóstico. De los 8 pacientes que presentaron MS o MSR, 5 (62,5%) tenían antecedentes de síncofes previos.

Del total de pacientes con SQTl, 34 (64,1%) tenían un QTc prolongado en el ECG basal, mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados mediante *screening familiar*, sólo 18 (51,4%) tenían un QTc largo. Por otro lado, únicamente 14 (26,4%) pacientes presentaron alteraciones en la morfología de la onda T sugestivas de SQTl. La incidencia de TVNS en monitorización electrocardiográfica hospitalaria o en ECG-Holter de 24 horas, fue del 7,5% en la cohorte global de pacientes.

Se encontró mutación patogénica o probablemente patogénica en 11 de los 18 probandos (61,1%). En la tabla 7 se describen las diferentes variantes genéticas encontradas en la población.

El diagnóstico se confirmó mediante la realización de test de provocación farmacológica con adrenalina en 2 probandos con alta sospecha clínica y QTc basal borderline (440-450 ms) y en 4 probandos con QT ligeramente prolongado (450-470 ms). En ninguno de estos probandos se ha conseguido identificar una mutación probablemente causal hasta el momento. Posteriormente, se realizó test de adrenalina en 15 familiares de estos 6 probandos, diagnosticándose a 9 familiares de SQTl. Hubo un caso índice sin mutación genética identificada, en el que no se realizó test de provocación con adrenalina por QTc > 500 ms y score de Schwartz ≥ 4 .

El 90% de los pacientes iniciaron tratamiento BB tras el diagnóstico, siendo el rechazo por parte del paciente la principal causa de no tratamiento. No se implanto DAI en

ninguno de los 5 pacientes que presentaron MSR, por rechazo del implante en 3 pacientes y secuelas neurológicas muy graves en otros 2 pacientes que produjeron su fallecimiento a las pocas horas. Por otro lado, 2 pacientes requirieron implante de marcapasos para aumentar la dosis de BB.

La media del seguimiento fue $4,3 \pm 2,6$ años. En este periodo de tiempo una de las pacientes falleció de MS antes de iniciar tratamiento BB (la autopsia cardiaca fue rigurosamente normal), otra paciente falleció súbitamente en casa mientras dormía (aunque estaba en tratamiento con BB no se realizó autopsia que esclareciera la causa de la muerte) y una paciente de edad pediátrica requirió simpatectomía izquierda por seguir presentando síncope bajo tratamiento BB. El resto de pacientes han permanecido asintomáticos con tratamiento BB.

Tabla 6. Características clínicas de la cohorte global de pacientes con SQTL

Características	Población total (n=53)	Probandos (n=18)	Familiares afectados (n=35)	p
Edad al diagnóstico (años)	36,5 ± 25,5	33,2 ± 30,5	38,1 ± 23,7	0,4
Sexo femenino	26 (49,0)	7 (38,9)	19 (54,3)	0,3
Motivo de diagnóstico				
- Síntomas	15 (28,3)	15 (83,3)	0	-
- Casual	3 (5,7)	3 (16,7)	0	-
- <i>Screening familiar</i>	35 (66,0)	0	35 (100)	-
Presencia de síntomas				
- Síncope	20 (37,7)	12 (66,6)	8 (22,9)	0,02
Con estrés *	15 (28,3)	10 (55,5)	5 (14,3)	0,02
Sin estrés	5 (9,4)	2 (11,1)	3 (8,6)	
- Sordera congénita	3 (5,6)	2 (11,1)	1 (2,8)	0,2
- MSR	5 (9,4)	5 (27,7)	0	0,001
- MS	3 (5,6)	2 (11,1)	1 (2,8)	0,2
Electrocardiograma				
- QT largo al diagnóstico ⁺	34 (64,1)	16 (88,9)	18 (51,4)	0,007
- QTc (ms)	474 ± 48	491 ± 64	466 ± 35	0,07
- Alteración morfología T ⁺⁺	14 (26,4)	7 (38,9)	7 (20,0)	0,1
- TVNS ⁺⁺⁺	4 (7,5)	4 (22,2)	0	0,003

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

* Estrés físico, emocional o cualquier circunstancia descrita como desencadenante de eventos arrítmicos en los diferentes subtipos de SQTL.

+ QTc > 450 ms en hombres y QTc > 460 ms en mujeres (41).

++ Cualquier alteración del segmento ST-onda T sugestiva de SQTL (ondas T de base ancha, ondas T melladas sutiles o manifiestas, ondas T picudas de inicio tardío)(82).

+++ TVNS, tres o más extrasístoles ventriculares consecutivos a una frecuencia mayor de 120 latidos por minuto con una duración menor de 30 segundos en ECG-Holter de 24h o en monitorización electrocardiográfica durante ingreso hospitalario.

QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; MS, muerte súbita; MSR, muerte súbita resucitada; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

Tabla 6 (cont.). Características clínicas de la cohorte global de pacientes con SQTl

Características	Población total (n=53)	Probandos (n=18)	Familiares afectados (n=35)	p
Antecedentes familiares:				
- De síncope	37 (69,8)	9 (50,0)	28 (80,0)	0,02
- De muerte súbita	35 (66,0)	9 (50,0)	26 (74,3)	0,07
Score de Schwartz	2,9 ± 2,2	4,3 ± 2,3	2,2 ± 1,8	0,001
Genotipo:				
- KCNQ1	10 (18,9)	4 (22,2)	6 (17,1)	-
- KCNH2	19 (35,8)	4 (22,2)	15 (42,9)	-
- KCNE2	1 (1,9)	1 (5,6)	0	-
- KCNJ2	6 (11,3)	2 (11,1)	4 (11,4)	-
- No identificado	17 (32,1)	7 (38,9)	10 (28,6)	-
Tratamiento[#]	n=50	n=16	n=34	
- Beta bloqueantes	45 (90,0)	13 (81,2)	32 (94,1)	0,1
- Marcapasos	2 (4,0)	2 (12,5)	0	-
- Simpatectomía	1 (2,0)	1 (6,2)	0	-

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

* Estrés físico, emocional o cualquier circunstancia descrita como desencadenante de eventos arrítmicos en los diferentes subtipos de SQTl.

Puesto que hubo 3 muertes súbitas no resucitadas, n=50 fue la cohorte de pacientes susceptibles de tratamiento

QTc, intervalo QT corregido; SQTl, síndrome de QT largo; MS, muerte súbita; MSR, muerte súbita resucitada; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

Tabla 7. Variantes genéticas identificadas en la cohorte global de pacientes con SQT.

Gen	Variante genética	Tipo	Localización	Patogenicidad	Manifestaciones clínicas
KCNH2 Exón 7	H562R g.26219 A>G	Missense Heterocigosis	Descripción detallada en el Apartado 2 de los Resultados.	Mutación probablemente patogénica. Descripción detallada en el Apartado 2 de los Resultados.	Descripción detallada en el Apartado 2 de los Resultados.
KCNJ2 Exón 2	p.T305I g.6419C>T	Missense Heterocigosis	El aminoácido T305 se encuentra localizado en el extremo intracelular C-terminal de la proteína Kir2.1.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Mutación descrita previamente en 15 familias (15 portadores: 14 TVP con catecolaminérgica, 1 síndrome de Andersen-Tawil) (248-250). - Existen estudios funcionales de esta mutación que demuestran una reducción en la corriente I_{K1}. 	El probando presentó QTc prolongado, síncope de repetición y TVP. Se han estudiado a dos hijos que no portan la mutación.
KCNH2 Exón 1	p.T13N g.51C>A	Missense Heterocigosis	El aminoácido T13 se encuentra en el extremo N-terminal citoplasmático del canal hERG, fuera del subdominio PAS.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Se han descrito otras mutaciones, fuera del subdominio PAS, asociadas al desarrollo de síndrome de QT largo: F22S e I31S. 	Mutación sólo detectada en el probando (varón diagnosticado a los 80 años por QTc > 500 ms y TVP). No fue posible realizar estudio de la descendencia.

RESULTADOS

Gen	Variante genética	Tipo	Localización	Patogenicidad	Manifestaciones clínicas
KCNJ2 Exón 2	p.N410S g.68172409A>G	Missense Heterocigosis	El aminoácido N410 se encuentra localizado en el extremo intracelular C-terminal de la proteína Kir2.1.	- Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Esta alteración no ha sido descrita previamente.	Probando con síncope de repetición con estrés o desencadenante adrenérgico y QTc largo. Se han identificado otros cuatro portadores de la mutación en la familia, todos ellos asintomáticos, con QTc en el límite alto de la normalidad o ligeramente prolongado.
KCNQ1 Exón 15	R533W g.330976C>T	Missense Heterocigosis	El aminoácido R533 se encuentra en el extremo intracelular C-terminal del canal de K ⁺ Kv7.1, responsable de la corriente I _{ks} .	- Estudio bioinformático: variante patogénica. - Existe evidencia clínica y funcional de la patogenicidad de la mutación (72;251;252).	Probando QTc largo y un episodio sincopal realizando natación, posteriormente MSR. Otro portador de la mutación en la familia asintomático y con QTc normal.
KCNQ1 Intrón 6	IVS6-1G>C g.138444G>C	Missense Heterocigosis	Afecta el mecanismo de corte y empalme del ARNm (splicing), dando lugar a la producción de una proteína anómala y probablemente disfuncional.	Mutación patogénica: existe evidencia clínica y funcional que permite asociar a esta mutación con el desarrollo de síndrome de QT largo (73;251).	Probando síncope de repetición con estrés y QTc largo. Otros dos familiares portan la mutación, ambos con QTc claramente prolongado y uno de ellos con antecedente de síncope.

RESULTADOS

Gen	Variante genética	Tipo	Localización	Patogenicidad	Manifestaciones clínicas
KCNQ1 Exón 15	p.N586S g.2799230A>G	Missense Heterocigosis	El aminoácido N586 se encuentra localizado en la región carboxilo terminal.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Existe evidencia clínica previa de la patogenicidad de la mutación (72). Se ha descrito también otra mutación en la misma posición en la proteína con otro cambio de aminoácido (253). 	Diagnóstico en el probando por QTc > 600 ms. Cuatro portadores en la familia, todos ellos con QTc muy prolongado y uno de ellos con antecedente de síncope de repetición.
KCNH2 Exón 7	p.C566G g.150648785A>C	Missense Heterocigosis	El aminoácido C566 se encuentra localizado en el segmento transmembrana S5 del canal hERG.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Esta mutación ha sido descrita en 3 familias (7 afectados) y ha sido asociada a muerte súbita (254). 	Probando con síncope de repetición, QTc muy prolongado y episodio de TVP. Se han descrito otros tres portadores de la mutación en la familia, todos ellos con QTc prolongado y uno de ellos con antecedente de episodios sincopales.
KCNQ1 Exón 3	P197L g.125750C>T	Missense Heterocigosis	El aminoácido P197 se encuentra en el dominio S3 del canal de K ⁺ Kv7.1. Se ha descrito que los segmentos S1-S3 colaboran con el S4 para formar parte del sensor de voltaje del canal.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Existe documentación previa de la mutación relacionada con SQTl (255). 	Sólo un portador en la familia con QTc muy prolongado y varios episodios de TVP.

RESULTADOS

Gen	Variante genética	Tipo	Localización	Patogenicidad	Manifestaciones clínicas
KCNE2	I57T g.35742947T>C	Missense Heterocigosis	El aminoácido I57 se encuentra en el segmento transmembrana de la proteína MiRP1.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: variante probablemente patogénica. - Descrita en casos de SQTL congénito e inducido por medicamentos. Posible relación también con el síndrome de Brugada (72;251;256-261) - Estudios funcionales han demostrado que el canal mutante disminuye el flujo a través de los complejos de MiRP1/hERG (262-266). 	Probando con convulsiones febriles de repetición, sufre MSR al año de edad, ECG tras episodio QTc largo. A las pocas horas MS no resucitada.
KCNH2 Exón 2	R100G g.150671808G>C	Missense Heterocigosis	El aminoácido R100 se encuentra en el extremo N-terminal de la proteína Kv11.1 (hERG)	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio bioinformático: sustitución probablemente dañina. - Mutación descrita en 3 familias (7 portadores); se ha asociado a MS (251) - Se han descrito otras dos mutaciones missense que afectan a esta posición y se han relacionado con el síndrome de QT largo (R100W y R100Q) 	Probando sufre episodio de MSR por TVP en contexto de diarrea, QTc muy prolongado. Hija MS a los 34 años. No se han podido estudiar otros miembros de la familia.

MS, muerte súbita; MRS, muerte súbita resucitada; QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; TVP, taquicardia ventricular polimórfica

2.- CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN *KCNH2*-H562R

En 5 (27,7%) de los 18 probandos inicialmente evaluados, se identificó una mutación en el gen *KCNH2*. Una de estas mutaciones fue la *KCNH2*-H562R, previamente documentada en un caso aislado pero fenotípicamente nunca descrita. Posteriormente mediante el estudio familiar del probando se evaluaron 24 familiares (5 generaciones), encontrándose que 12 (50,0%) de ellos eran portadores de la mutación del probando.

2.1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN *KCNH2*-H562R

CASO ÍNDICE

El paciente en el que se identificó la mutación inicialmente, fue un varón de raza caucásica de 65 años de edad que acudió a Urgencias del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por un episodio sincopal sin pródromos mientras caminaba. El paciente había estado bajo tratamiento con claritromicina durante los tres días previos debido a una infección respiratoria de vías altas, y refería episodios sincopales desde los 30 años de edad por los que nunca había sido estudiado. Se le realizó un análisis sanguíneo que incluyó hemograma, bioquímica plasmática y coagulación, objetivándose como única alteración una hipopotasemia plasmática leve (K^+ 3,1 mEq/L). Mientras se encontraba en el área de observación de la Unidad de Urgencias presentó un episodio de TdP que degeneró en FV y requirió cardioversión eléctrica. En el ECG post-cardioversión mostraba un intervalo QTc de 600 ms. Tras el evento arrítmico, se suspendió el tratamiento con claritromicina y se corrigió la hipopotasemia, puesto que ambas circunstancias producen aumento del intervalo QTc. A pesar de ello, el intervalo QTc continuó prolongado (520 ms), por lo que se inició tratamiento con BB (bisoprolol).

Bajo tratamiento con bisoprolol a dosis de 5 mg/24h, el intervalo QTc se redujo a 490 ms (figura 21). Sin embargo, con este tratamiento el paciente presentaba bradicardia sinusal sintomática y múltiples episodios presincopales en relación con el ortostatismo, por lo que se decidió implantar un marcapasos bicameral DDD-R (el paciente rechazó el implante de DAI), con la finalidad de incrementar la dosis de BB para reducir el intervalo QTc y al mismo tiempo aumentar la FC para controlar los síntomas producidos por la bradicardia sinusal. Tras la estimulación auricular por marcapasos a 70 lpm y dosis de 5mg/12h de bisoprolol el paciente quedó asintomático y el intervalo QTc disminuyó hasta 470 ms. Posteriormente, durante un periodo de seguimiento de 6 años, el paciente ha permanecido asintomático y sin eventos arrítmicos en el ECG-Holter de 24 horas.

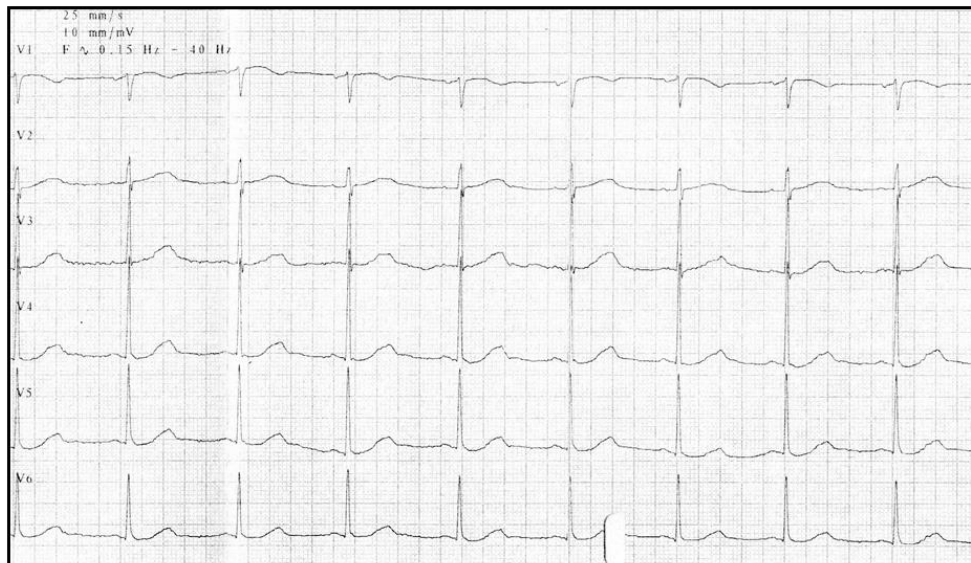


Figura 21. ECG de 12 derivaciones del caso índice bajo tratamiento con bisoprolol a dosis de 5 mg/24h (QTc 490 ms).

Se llevó a cabo un estudio genético en el probando de los principales genes relacionados con el SQT (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*). Al mismo tiempo se realizó un *pedigree* (figura 22) y screening familiar de caso índice. El análisis genético reveló que el probando era portador heterocigoto de la mutación *KCNH2*-H562R.

RESULTADOS

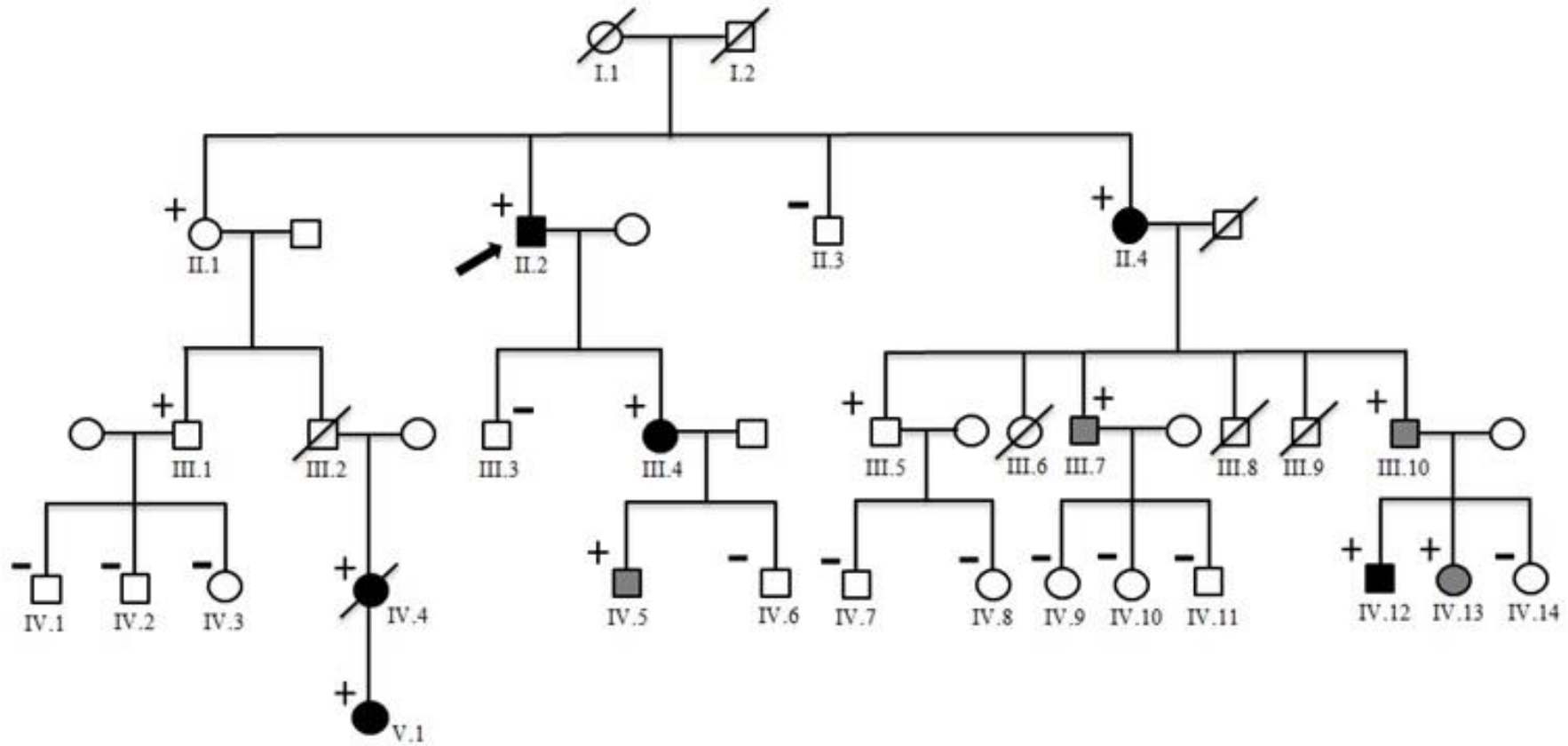


Figura 22. Pedigree. El probando (II.2) aparece indicado con una flecha. Los individuos III.6, III.8 y III.9 murieron súbitamente antes de alcanzar el año de edad (no autopsia disponible). Los portadores de la mutación aparecen marcados con (+). El color gris indica los portadores asintomáticos con QTc prolongado y en negro los pacientes que presentaron síntomas (síncopa, muerte súbita o muerte súbita resucitada).

ESTUDIO FAMILIAR

Se estudiaron 24 miembros de la familia (5 generaciones) (figura 22). A todos ellos se les realizó historia clínica, ECG, ecocardiografía y screening de la mutación descrita previamente en el caso índice. 12 (50,0%) de los familiares estudiados, resultaron ser portadores de la mutación. Las características basales, los valores del intervalo QTc y la presencia de eventos clínicos potencialmente relacionados con el SQTl de los 13 portadores de la mutación (incluido el probando), aparecen recogidos en la tabla 8.

Tabla 8. Características basales de los portadores de la mutación *KCNH2-H562R*

Características basales	Portadores (n=13)
Edad al diagnóstico, años	48,7 ± 26,7
Número de hombres	6 (46,1%)
Intervalo QTc*, ms	493 ± 42
Intervalo QTc prolongado⁺	10 (76,9%)
Presencia de síntomas:	6 (46,1%)
Sincope	4 (30,7%)
Muerte súbita	1 (7,6%)
Muerte súbita resucitada	1 (7,6%)
Asintomáticos	7 (53,8%)
Intervalo QTc prolongado ⁺	4 (30,7%)
Intervalo QTc normal	3 (23,0%)
Score de Schwartz	3,7± 1,2

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

*Intervalo QT corregido por la fórmula de Bazett (32)

⁺ Se considera intervalo QTc prolongado, un intervalo QTc > 450 ms en hombres y > 460 ms en mujeres (41).

La historia familiar reveló que previamente se habían producido en la familia previamente tres MS en niños menores de 1 año de edad (III.6, III.8, III.9) (no pudo disponer del ECG previo de estos niños, ni se pudo realizar estudio genético, ya que el fallecimiento se produjo antes del diagnóstico del caso índice). Entre los 13 portadores de la mutación, 6 (46,1%) pacientes (incluyendo el caso índice) habían presentado o presentaron durante el estudio, síntomas cardiológicos. La tabla 9 muestra los síntomas

potencialmente relacionados con la enfermedad que presentaron los portadores, así como el intervalo QTc y la edad a la que se realizó la primera evaluación.

Tabla 9. Eventos clínicos de los portadores de la mutación *KCNH2-H562R*

Paciente	Edad en primera valoración (años)	QTc en primera valoración (ms)	Síntomas
II.4	83	508	Síncope en reposo
III.4	53	490	Síncope en reposo
IV.4	23	455	- Crisis convulsivas (diagnosticada de epilepsia) - Síncope desencadenado por estímulo auditivo - Muerte súbita
IV.12	20	600	Síncope en reposo
V.1	3	488	Síncope en reposo

La paciente IV.4 (evaluada por primera vez a los 23 años de edad) había sido diagnosticada previamente de epilepsia por historia previa de síncope convulsivos. Una noche el teléfono sonó mientras dormía y presentó un síncope justo al contestar; seis años más tarde falleció mientras dormía. La paciente había rechazado tratamiento con BB. Revisando su historia médica, observamos una amplia variación del intervalo QTc en ECGs previos (valores de QTc desde 430 ms hasta 480 ms). La hija de la paciente fallecida (V.1, evaluada por primera vez a los 3 años de edad) también era portadora de la mutación, y había presentado varios episodios sincopales con un QTc de 480 ms a pesar de estar en tratamiento con BB (propranolol), por lo que a los 6 años de edad se remitió a un centro de referencia para realización de simpatectomía izquierda, puesto que fue considerada demasiado joven para implante de DAI. Posteriormente no ha vuelto a presentar síncope en un periodo de seguimiento de 1,5 años.

Actualmente, todos los portadores de la mutación están bajo tratamiento BB, y ninguno de ellos, excepto la paciente V.1 que requirió denervación simpática cardíaca izquierda, ha presentado síntomas en un periodo de seguimiento de 5 años. Es importante destacar, que la paciente IV.4 rechazó tratamiento BB.

2.2.- CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN *KCNH2-H562R*

En 3 (23,1%) de los portadores se observaron ondas T bimodales o melladas (figura 23). El intervalo QTc fue significativamente más prolongado en los portadores de la mutación que en los familiares no portadores (QTc 493 ± 42 ms vs. 418 ± 14 ms; $p < 0.001$). Aunque no hubo diferencias significativas en el grupo de portadores en el valor del QTc entre hombres y mujeres, las mujeres mostraron una tendencia a tener intervalos QTc más prolongados (QTc 508 ± 57 ms vs. 481 ± 21 ms; $p = 0.23$). También se observó una tendencia en los portadores sintomáticos a presentar valores del QTc mayores que en los portadores asintomáticos, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. (QTc 517 ± 57 ms vs 477 ± 33 ms; $p = 0.28$) (figura 24). El intervalo QTc fue normal en 3 (23,1%) de los portadores, encontrándose estos 3 portadores asintomáticos. Sin embargo, todos los portadores sintomáticos mostraron un incremento del intervalo QTc.



Figura 23. ECG de 12 derivaciones de dos portadores de la mutación *KCNH2-H562R*: (a) paciente V.1 (QTc 480 ms) y (b) paciente IV.12 (QTc 600 ms); ambos pacientes tenían historia previa de síncope en reposo.

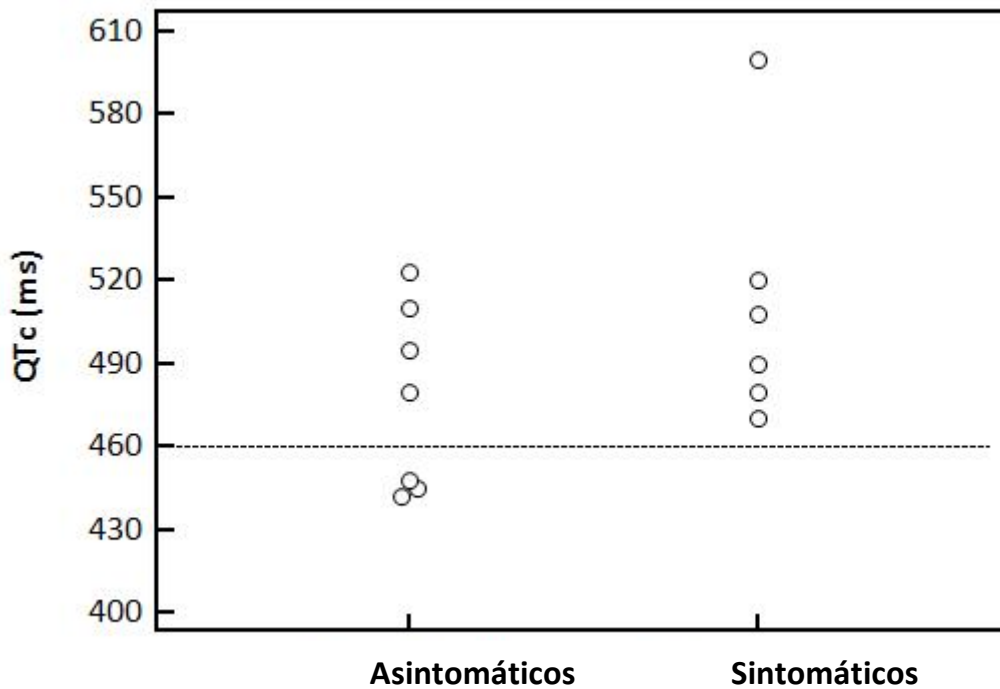


Figura 24. Distribución del intervalo QTc en los portadores de la mutación en función de su estatus clínico.

Todos los portadores recibieron tratamiento BB ($n = 12$) (excepto la paciente IV.4, como se ha descrito anteriormente). De ellos, 5 (41,7%) recibieron bisoprolol, 4 (33,3%) metoprolol y 3 (25,0%) propanolol. La media de acortamiento del intervalo QTc bajo tratamiento BB fue 50 ± 37 ms ($n = 11$; QTc 493 ± 46 ms antes de tratamiento vs. 442 ± 19 ms en tratamiento; $p=0.002$) (un paciente fue excluido del análisis del intervalo QTc tras tratamiento BB por estimulación ventricular por marcapasos).

El acortamiento medio del QTc de los distintos BB empleados fue: 44 ± 25 ms para el bisoprolol, 47 ± 23 ms para el metoprolol y 63 ± 73 ms para el propanolol ($p = 0.9$).

2.2.- ESTUDIO GENÉTICO DE LA MUTACIÓN *KCNH2-H562R*

Se identificó en el probando y posteriormente en 12 familiares la variante genética missense en heterocigosis c.1685A>G, p.H562R (rs199472922), localizada en el exón 7 del gen *KCNH2*. Esta variación provoca el cambio del aminoácido histidina (H) localizado en la posición 562 por el aminoácido arginina (R). El aminoácido H562 se encuentra localizado en el segmento transmembrana S5 de la subunidad α del canal Kv11.1 para la corriente I_{Kr} , formando parte del poro del canal (figura 25). Este aminoácido está localizado en una región altamente conservada entre especies. El estudio bioinformático de la mutación predijo la variante como patogénica.

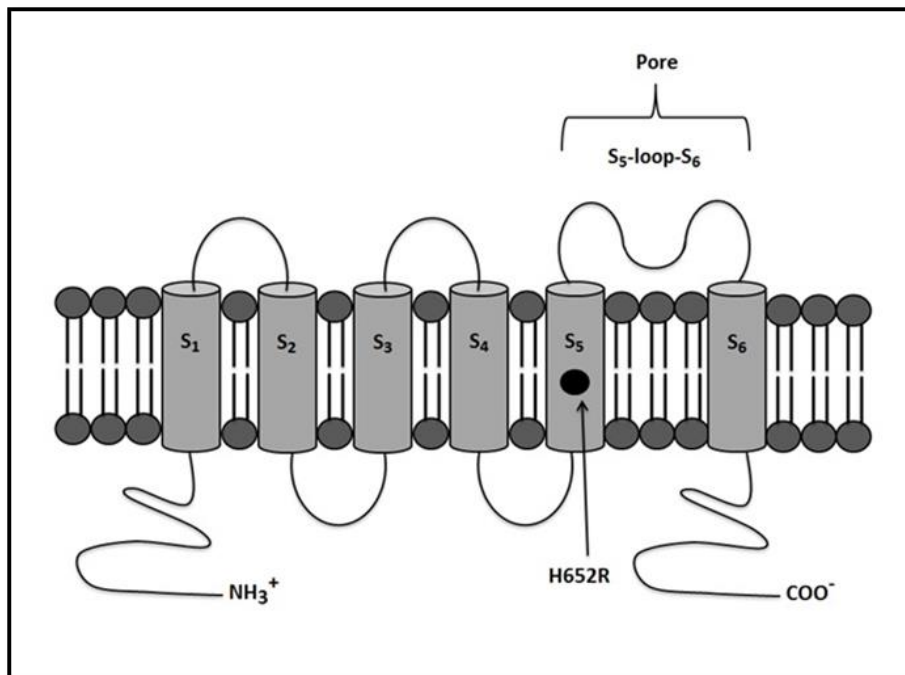


Figura 25. Localización de la mutación H562R en el canal Kv11.1.

3.- EVALUACIÓN DEL TEST DE BIPEDESTACIÓN EN EL SQT CONGÉNITO

Se evaluaron con el test de la bipedestación 36 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de SQT; 23 (63.9%) procedentes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y 13 (36.1%) del Hospital Universitario La Fe (Valencia). El grupo control lo constituyeron 41 familiares sanos. La edad media al diagnóstico del grupo con SQT fue de $36,1 \pm 17,3$ años, y 18 (50,0%) eran mujeres (tabla 10). De ellos, 6 (16,6%) pacientes tenían mutación genética causal de QTL1, 20 (55,5%) de QTL2, 3 (8,3%) de QTL7 y en 7 (19,4%) pacientes no se logró identificar el genotipo.

Tabla 10. Características basales y respuesta a la bipedestación de los pacientes con SQT y del grupo control.

	Grupo control n = 41	Grupo SQT n = 36	Valor de p
Sexo femenino	22 (53,6)	18 (50,0)	0,6
Edad al diagnóstico (años)	$39,3 \pm 15,2$	$36,1 \pm 17,3$	0,35
Decúbito			
FC basal, lpm	74 ± 9	74 ± 14	0,9
QT _{dec} (ms)	372 ± 23	410 ± 45	<0,0001
QTc _{dec} (ms)	412 ± 18	450 ± 31	<0,0001
Respuesta a la bipedestación			
FC tras bipedestación, lpm	84 ± 10	87 ± 14	0,3
Δ FC (lpm)	10 ± 7	13 ± 9	0,1
QT _{bip} (ms)	358 ± 26	437 ± 54	<0,0001
QTc _{bip} (ms)	420 ± 15	528 ± 46	<0,0001
Δ QT (ms)	-14 ± 13	27 ± 44	<0,0001
Δ QTc (ms)	8 ± 13	78 ± 40	<0,0001

Valores expresados como valor absoluto (%) o media \pm desviación estándar

FC, frecuencia cardiaca; QTc, intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett (32); QTc_{dec}, QTc en decúbito; QTc_{bip}, QTc en bipedestación; Δ QT, incremento del intervalo QT producido con la bipedestación (QTc_{bip} - QTc_{dec}); lpm, latidos por minuto; ms, milisegundos

3.1.- RESPUESTA DEL INTERVALO QT A LA BIPEDESTACIÓN

No observamos diferencias en el incremento de la FC producido con la bipedestación entre el grupo de pacientes con SQTL y el grupo control. El intervalo QTc aumentó ligeramente en el grupo control tras el cambio postural ($QTc_{dec} 412 \pm 18$ ms vs $QTc_{bip} 420 \pm 15$ ms, $p < 0,0001$), debido a que se produce un acortamiento más lento del intervalo QT que del intervalo RR durante la taquicardia inducida por la bipedestación. Sin embargo, en el grupo de pacientes con SQTL, la respuesta del intervalo QT a la bipedestación fue marcadamente diferente. Así pues, observamos que en los pacientes con SQTL se producía un incremento significativo de los intervalos QT y QTc inmediatamente tras la bipedestación en comparación con los valores de QT en decúbito ($QT_{dec} 410 \pm 45$ ms vs $QT_{bip} 437 \pm 54$ ms, $p = 0.001$; $QTc_{dec} 450 \pm 31$ ms vs $QTc_{bip} 528 \pm 46$ ms, $p < 0.0001$). Por otra parte, las diferencias observadas en el incremento del QT y del QTc entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($\Delta QT 27 \pm 44$ ms en el grupo de SQTL vs $\Delta QT -14 \pm 13$ ms en el grupo control, $p < 0,0001$; $\Delta QTc 78 \pm 40$ ms en el grupo de SQTL vs $\Delta QTc 8 \pm 13$ ms en el grupo control, $p < 0,0001$) (tabla 10). Esta respuesta a la bipedestación se observó en los diferentes subgrupos de QTL y en los pacientes con genética no identificada.

Los pacientes con QTL1 y QTL2 no mostraron diferencias significativas en las características basales, incluyendo los valores de QT y QTc (tabla 11). Aunque los pacientes con QTL2 mostraron una tendencia a presentar mayor incremento del QT con la bipedestación que aquellos con QTL1, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos subtipos de QTL.

Tabla 11. Características electrocardiográficas de los pacientes con QTL1 y QTL2

	QTL1	QTL2	Valor de p
Sexo femenino	4 (67)	9 (45)	0,3
Edad al diagnóstico (años)	40,2 ± 17,5	37,2 ± 16,4	0,7
Decúbito			
FC basal (lpm)	76 ± 11	74 ± 14	0,7
QT _{dec} (ms)	414 ± 25	417 ± 50	0,9
QTc _{dec} (ms)	462 ± 35	458 ± 29	0,8
Respuesta a la bipedestación			
FC tras bipedestación (lpm)	91 ± 10	84 ± 15	0,3
ΔFC (lpm)	15 ± 10	10 ± 7	0,2
QT _{bip} (ms)	426 ± 49	448 ± 56	0,4
QTc _{bip} (ms)	526 ± 17	536 ± 50	0,6
ΔQT (ms)	12 ± 43	36 ± 39	0,2
ΔQTc (ms)	65 ± 16	78 ± 42	0,5

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

FC, frecuencia cardiaca; QTc, intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett (32); QTc_{dec}, QTc en decúbito; QTc_{bip}, QTc en bipedestación; ΔQT, incremento del intervalo QT producido con la bipedestación (QTc_{bip} – QTc_{dec}); lpm, latidos por minuto.

3.2.- PATRONES DE ONDA T BASALES Y TRAS LA BIPEDESTACIÓN

Las características morfológicas del segmento ST-onda T basales e inmediatamente tras la bipedestación se recogen en la tabla 12. Tres (50%) de los pacientes con QTL1 mostraron ondas T de apariencia normal en decúbito supino. Sin embargo, tras la bipedestación, todos los pacientes con QTL1 presentaron patrones de repolarización anormal [4 (66,%) ondas T de base amplia y 2 (33,3%) ondas T de inicio tardío y morfología normal] (figura 26).

En el subgrupo de pacientes con QTL2, 7 (35,0%) mostraron una repolarización normal en decúbito, desarrollando todos los pacientes con QTL2 ondas bífidas o melladas con la bipedestación brusca [14 (70,0%) ondas T bífidas marcadas y 6 (30,0%) ondas T bífidas sutiles] (figura 26).

Ninguno de los pacientes con QTL7 o genotipo no identificado mostró un patrón del segmento ST-onda T normal tras la bipedestación. En contraposición, 31 (75,6%) de los sujetos del grupo control mantuvo la morfología normal de las ondas T inalterada al

cambiar a posición erecta, y en 10 (24,4%) de los controles se produjo una disminución de la amplitud de la onda T con el cambio postural, sin cambios en la morfología.

Tabla 12. Patrones de repolarización en decúbito y tras la bipedestación en los diferentes subtipos de QTL estudiados.

Patrones de segmento ST-onda T	Decúbito	Bipedestación
QTL1 (n=6)		
Segmento ST-onda T de morfología normal	3 (50)	0
Patrón anormal del segmento ST-onda T	3 (50)	6 (100)
- Onda T de base amplia	1 (17)	4 (67)
- Onda T de inicio tardío y morfología normal	2 (33)	2 (33)
QTL2 (n=20)		
Segmento ST-onda T de morfología normal	7 (35)	0
Patrón anormal del segmento ST-onda T	13 (65)	20 (100)
- Onda T bífida sutil*	11 (55)	6 (30)
- Onda T bífida obvia	2 (10)	14 (70)
QTL 7 (n=3)		
Segmento ST-onda T de morfología normal	1 (33)	0
Patrón anormal del segmento ST-onda T	2 (66)	3 (100)
- Onda T bífida sutil*	2 (67)	2 (67)
- Onda T bífida obvia	0	1 (33)
QTL y genotipo no identificado (n=7)		
Segmento ST-onda T de morfología normal	4 (57)	0
Patrón anormal del segmento ST-onda T	4 (57)	7 (100)
- Onda T bífida sutil*	3 (43)	4 (57)
- Onda T bífida obvia	0	3 (43)
Grupo control (n=41)		
Segmento ST-onda T de morfología normal	41 (100)	31 (76)
Onda T de baja amplitud	0	10 (24)

Valores expresados como valor absoluto (%)

* Incluye las ondas T bífidas con segundo componente: en la cima de la onda T, en la pendiente descendente de la onda T o fusionada con una onda U.

QTL1, síndrome de QT largo tipo 1; QTL2, síndrome de QT largo tipo 2; QTL7, síndrome de QT largo tipo 7.

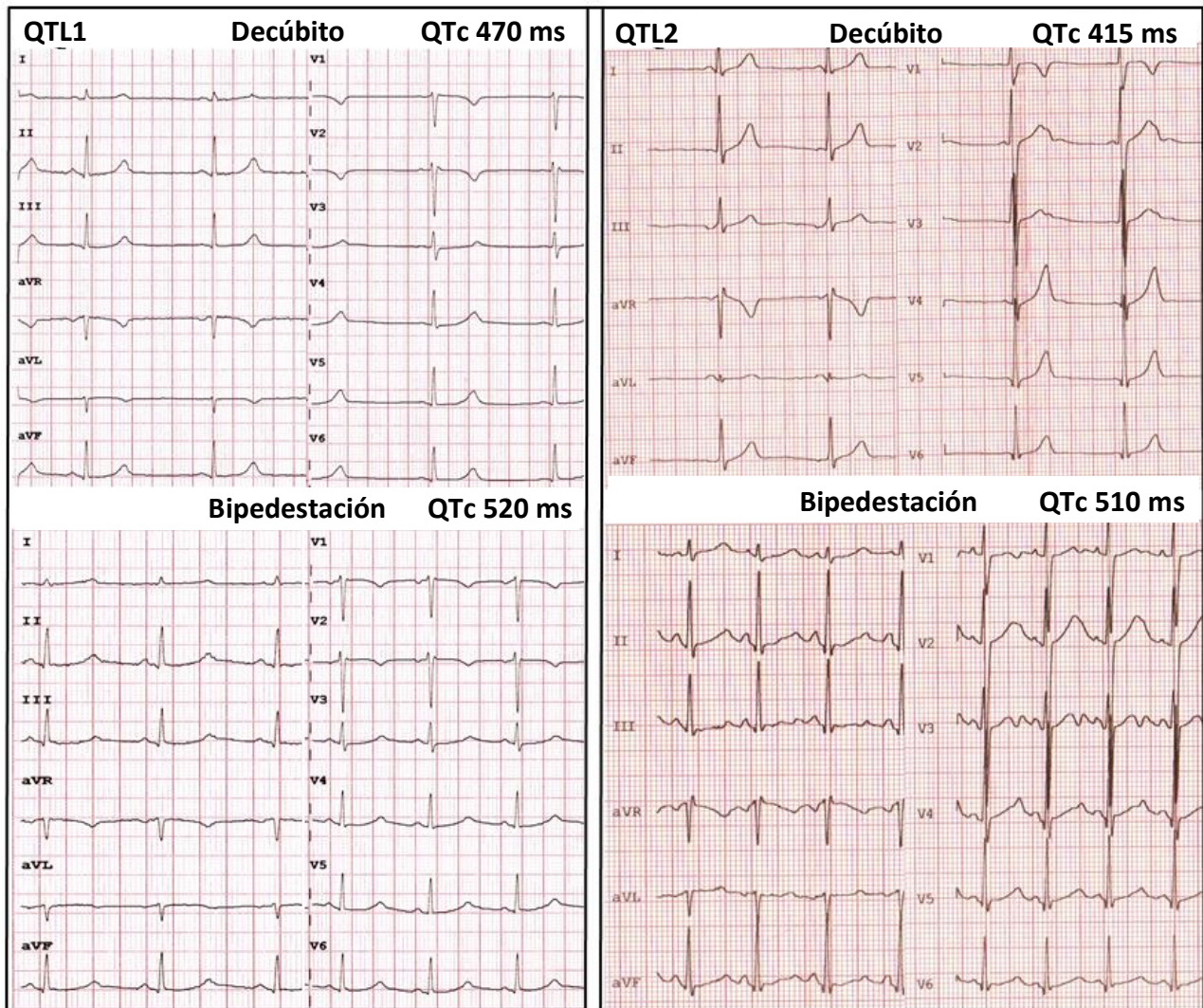


Figura 26: (Panel de la izquierda) Test de bipedestación en un paciente con QTL1. Basalmente la FC es de 50 lpm, el intervalo QT 515 ms y el QTc 470 ms. Tras la bipedestación la FC es 75 lpm, el QT 465 ms y el QTc 470 ms. Se observan ondas T de morfología normal con inicio tardío sobre todo tras la bipedestación. : **(Panel de la izquierda) Test de bipedestación en un paciente con QTL2.** Basalmente la FC es de 60 lpm, el intervalo QT 415 ms y el QTc 415 ms, observándose ondas T bífidas sutiles en las derivaciones V2-V3. Tras la bipedestación la FC es 105 lpm, el QT 385 ms y el QTc 509 ms, apareciendo ondas T bífidas marcadas de forma generalizada en todas las derivaciones.

3.3.- EFECTO DEL TRATAMIENTO BETA-BLOQUEANTE

En 26 (72,2%) pacientes se repitió la prueba de la bipedestación bajo tratamiento BB. En la tabla 12, se muestra el análisis del efecto de la terapia BB en la respuesta del intervalo QT a la bipedestación brusca. El incremento de la FC con la bipedestación fue significativamente inferior al observado previamente al tratamiento. Se produjo un descenso estadísticamente significativo del intervalo QTc en decúbito, del intervalo QTc en bipedestación y del incremento del QTc con la bipedestación en comparación con los valores obtenidos antes del inicio del tratamiento con BB. Los valores de QT en el grupo de pacientes con SQTL se acercaron a los valores del grupo control (figura 27) [QTc_{bip} 440 ± 32 ms tras BB en SQTL vs 420 ± 15 en grupo control (sin BB), p = 0,001; ΔQTc 14 ± 16 ms tras BB en SQTL vs 8 ± 13 en grupo control (sin BB), p = 0,12]. Este descenso del QTc_{dec}, QTc_{bip} y del ΔQTc respecto al inicio del tratamiento, se mantuvo al analizar de forma independiente los subgrupos de QTL1, QTL2 y QTL con genotipo no identificado. Dos pacientes con QTL7 se sometieron a tratamiento BB, presentando también un descenso de los parámetros anteriormente mencionados. Se obtuvieron resultados similares usando la fórmula de Fridericia.

En los pacientes en los que se repitió el test bajo tratamiento BB, se observó una disminución cualitativa y en algunos casos la normalización de las alteraciones morfológicas de la repolarización producidas con la bipedestación.

Tabla 13. Efecto del tratamiento BB en la respuesta a la bipedestación en los pacientes con SQT.

	Antes del tratamiento	Bajo tratamiento	p
Cohorte global de pacientes con SQTL (n=26)			
ΔFC (lpm)	12 ± 8	8 ± 4	<0,0001
QTc _{dec} (ms)	457 ± 28	426 ± 35	<0,0001
QTc _{bip} (ms)	538 ± 48	440 ± 32	<0,0001
ΔQTc (ms)	77 ± 40	14 ± 16	0,001
ΔQTc (Fridericia) (ms)*	55 ± 37	6 ± 13	<0,0001
QTL1 (n=4)			
ΔFC (lpm)	11 ± 5	8 ± 3	<0,0001
QTc _{dec} (ms)	477 ± 34	453 ± 16	<0,0001
QTc _{bip} (ms)	546 ± 32	455 ± 24	<0,0001
ΔQTc (ms)	70 ± 18	2 ± 11	0,03
ΔQTc (Fridericia) (ms)*	50 ± 22	1 ± 16	0,01
QTL2 (n=14)			
ΔFC (lpm)	10 ± 8	6 ± 4	<0,0001
QTc _{dec} (ms)	468 ± 16	441 ± 26	<0,0001
QTc _{bip} (ms)	552 ± 47	454 ± 26	<0,0001
ΔQTc (ms)	70 ± 48	14 ± 17	<0,0001
ΔQTc (Fridericia) (ms)*	55 ± 33	6 ± 14	<0,0001
QTL genotipo no identificado (n=6)			
ΔFC (lpm)	19 ± 11	12 ± 2	<0,0001
QTc _{dec} (ms)	420 ± 15	381 ± 18	<0,0001
QTc _{bip} (ms)	507 ± 54	405 ± 21	<0,0001
ΔQTc (ms)	87 ± 49	24 ± 13	0,002
ΔQTc (Fridericia) (ms)*	58 ± 47	10 ± 12	0,02

Valores expresados como valor absoluto (%)

* ΔQTc (Fridericia) = (QTc_{bip} Fridericia – QTc_{dec} Fridericia) (34)

FC, frecuencia cardiaca; QTL1, síndrome de QT largo tipo 1; QTL2, síndrome de QT largo tipo 2; QTL7, síndrome de QT largo tipo 7; QTc, intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett (32); QTc_{dec}, QTc en decúbito; QTc_{bip}, QTc en bipedestación; ΔQT, incremento del intervalo QT producido con la bipedestación (QTc_{bip} – QTc_{dec}); lpm, latidos por minuto.

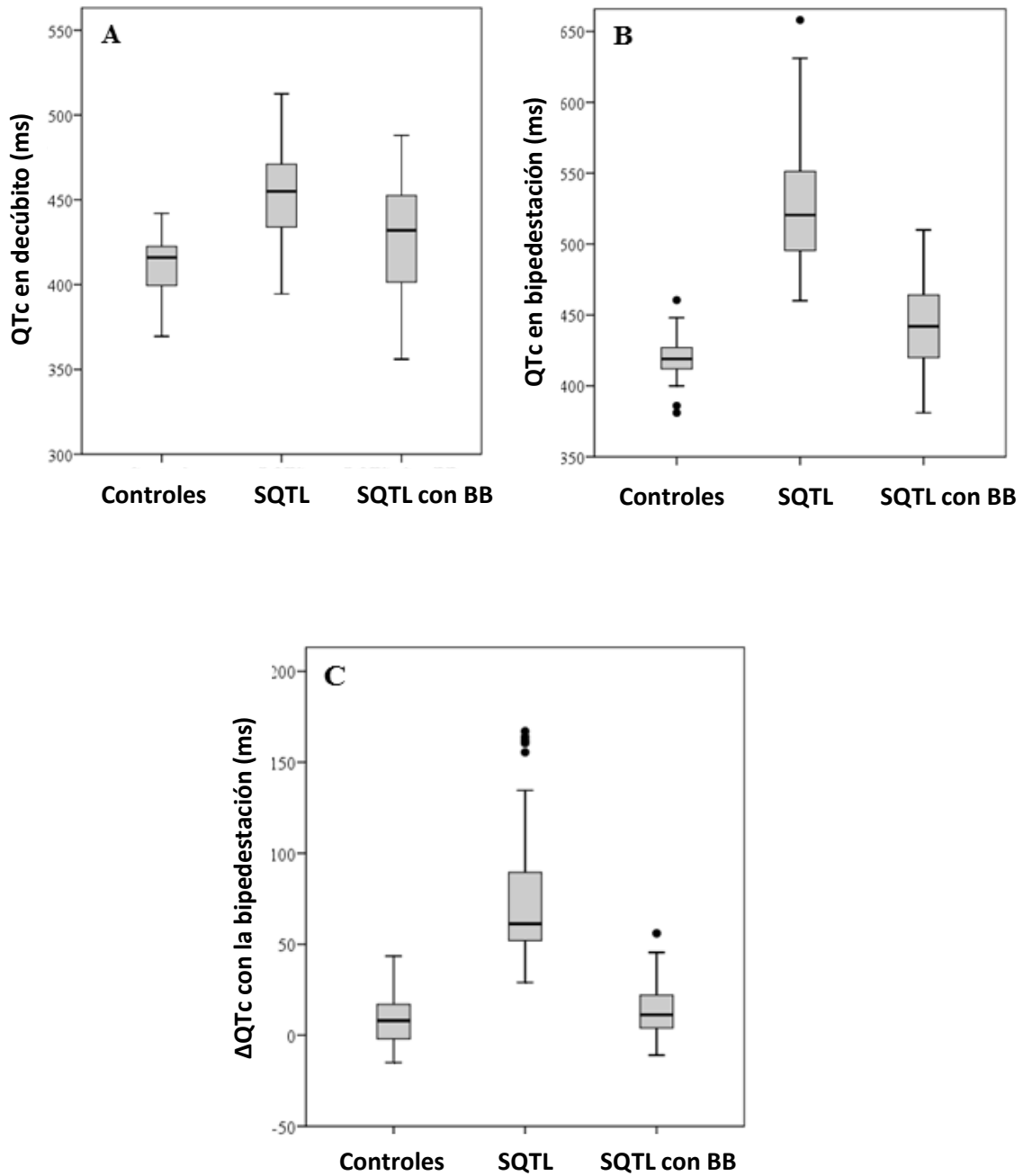


Figura 27. Diagrama de cajas de las medidas del intervalo QTc en controles, cohorte global de pacientes con SQTL antes de iniciar tratamiento BB y posteriormente bajo tratamiento BB. La caja central representa los valores comprendidos entre el percentil 25 y 75, la línea media representa la mediana y la línea vertical se extiende desde el valor mínimo hasta el máximo, excluyendo los valores extremos que aparecen como puntos separados.

3.4.- VALOR DIAGNÓSTICO DEL TEST DE LA BIPEDESTACIÓN

Las curvas COR de las variables QTc_{bip} y ΔQTc mostraron un incremento del valor diagnóstico en comparación con el intervalo QTc_{dec} (tabla 14 y figura 28). Así pues, para una sensibilidad predeterminada del 90%, la especificidad incrementó del 58% para el QTc_{dec} al 100% tanto para el QTc_{bip} como para el ΔQTc . La comparación de las curvas COR reveló que tanto en intervalo QTc_{bip} como el ΔQTc eran significativamente mejores para la predicción de SQTl que el intervalo QTc_{dec} ($p=0,001$ y $p=0,002$ respectivamente).

Tabla 14. Análisis de variables mediante curvas COR.

	ABC	95% IC	P	Sensibilidad 90%	Especificidad
QTc_{dec}	0.85	0.76-0.95	<0,001	415	58
QTc_{bip}	0.99	0.99-1.00	<0,001	475	100
ΔQTc	0.99	0.99-1.00	<0,001	46	100

ABC, área bajo la curva; COR, Características Operativas del Receptor; IC, intervalo de confianza; QTc , intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett (32); QTc_{dec} , QTc en decúbito; QTc_{bip} , QTc en bipedestación; ΔQT , incremento del intervalo QT producido con la bipedestación ($QTc_{bip} - QTc_{dec}$); lpm, latidos por minuto.

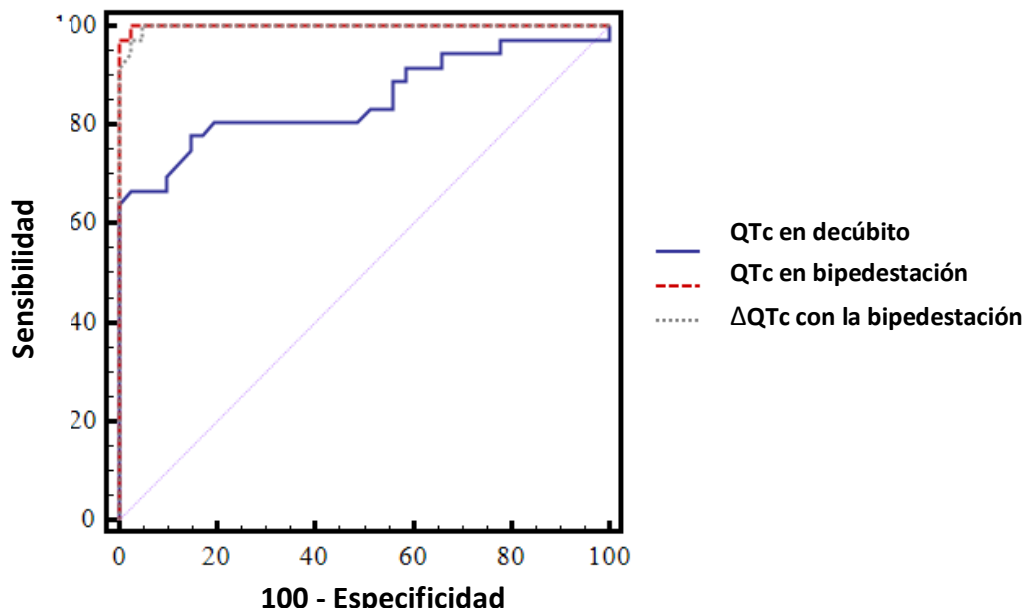


Figura 28. Curvas COR del intervalo QTc en decúbito, intervalo QTc en bipedestación y del incremento del QTc producido con la bipedestación, construidas para el diagnóstico de los pacientes con SQTl.

4.- VALORACIÓN DEL INTERVALO QT EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Entre el 1/01/2005 y el 1/01/2011 se evaluaron 292 pacientes consecutivos con diagnóstico de MCH [edad media $48,6 \pm 18,5$ años, 183 (63%) varones] remitidos a una consulta monográfica de miocardiopatías del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 178 (60,9%) de los pacientes incluidos estaban en tratamiento con BB y 44 (15,0%) con verapamilo. La mediana de seguimiento fue de 3,5 años (rango 1-6 años).

4.1.- DISTRIBUCIÓN DEL INTERVALO QT EN LA MCH

La cohorte global de pacientes con MCH mostró los siguientes parámetros electrocardiográficos: QTc 446 ± 29 ms, JTc 340 ± 28 ms y QRS 101 ± 19 ms. La distribución del intervalo QTc en la población de pacientes con MCH se muestra en la figura 29. Los intervalos QRS, QTc y JTc fueron significativamente superiores que los valores de referencia descritos en sujetos sanos (42). Las mujeres con MCH (n = 183, 62,6%) presentaron intervalos más prolongados que los hombres (QTc 452 ± 30 vs 443 ± 39 ms, p = 0,009; JTc 348 ± 26 vs 335 ± 28 ms, p < 0,001). 104 (35,6%) de los pacientes presentaron QTc largo al emplear el punto de corte utilizado para sujetos sin cardiopatía estructural (grupo II). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con QT largo disminuyó al 10,3% al considerar sólo aquellos con un QTc > 480 ms (grupo B). El intervalo QTc basal fue ≥ 500 ms en 13 (4,4%) pacientes. La presencia de criterios de HVI en el ECG fue más frecuente en los dos grupos considerados con QT largo según la clasificación utilizada (grupo II/I 79,8 vs 33,5%, p = 0,01; grupo B/A 86,6 vs 69,8%, p = 0,05). Las características electrocardiográficas de los diferentes subgrupos establecidos en función del intervalo QT aparecen reflejadas en la tabla 15. El intervalo JTc y el intervalo QRS, se correlacionaron de forma independiente con el intervalo QTc en un modelo de regresión lineal multivariado (p < 0,001).

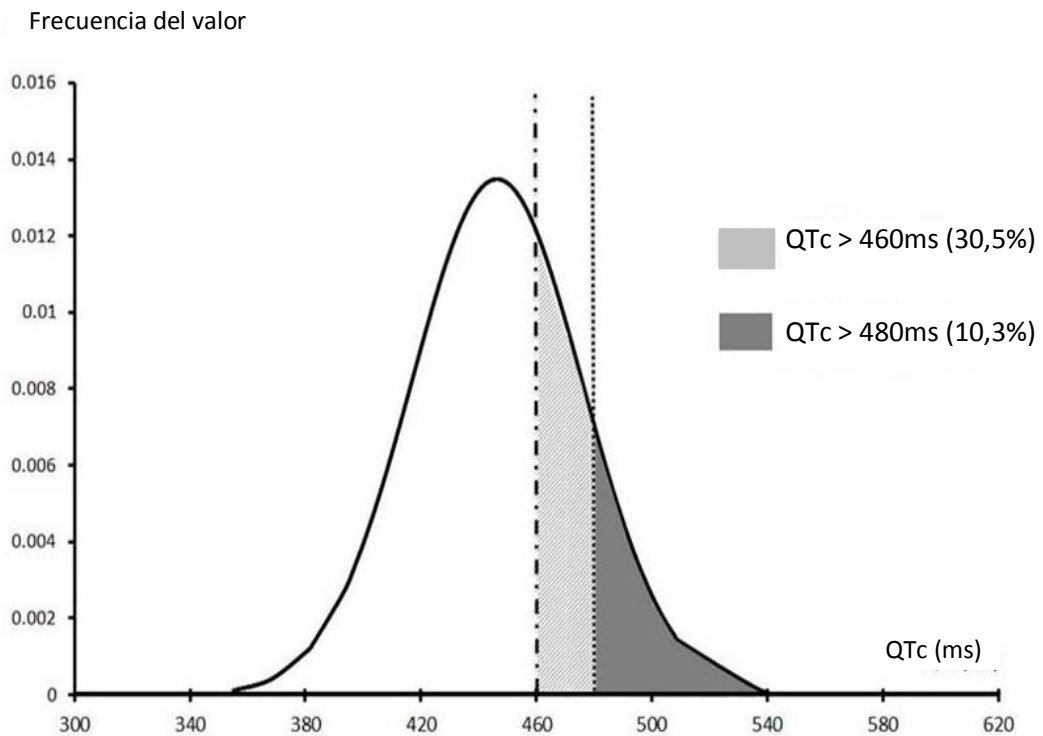


Figura 29. Distribución del intervalo QTc en la cohorte global de pacientes con MCH

Tabla 15. Características electrocardiográficas de los diferentes subgrupos de pacientes con MCH en función del intervalo QTc.

	Total	Grupo I	Grupo II	P	Grupo A	Grupo B	p
N	292	188 (64,4)	104 (35,6)		262 (89,7)	30 (10,3)	
QTc (ms)	446 ± 30	430 ± 18,5	476 ± 21	<0,001	440 ± 23	502 ± 21	<0,001
JTc (ms)	340 ± 28	328 ± 22	361 ± 25	<0,001	336 ± 25	374 ± 27	<0,001
QRS (ms)	101 ± 19	98 ± 14	106 ± 24	0,002	99 ± 16	117 ± 30	0,003
QTc/QRS	4,5 ± 0,7	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,8	0,03	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,9	0,8
Diagnóstico ECG de MCH⁺	209 (71,6)	63 (33,5)	84 (80)	0,01	183 (69,8)	26 (86,7)	0,05

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

⁺ Pacientes con diagnóstico electrocardiográfico de miocardiopatía hipertrófica según el score de Romhilt-Estes (243).

Grupo I: QTc≤450/460*, grupo II: QTc>450/460*, grupo A: QTc≤480, grupo B: QTc>480 (* 450 ms para varones y 460 ms para mujeres)

4.2.- RELACIÓN ENTRE EL INTERVALO QTc Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA MCH

Las características clínicas de la población global de pacientes con MCH, así como las diferencias en las mismas entre los diferentes subgrupos de pacientes establecidos en función del intervalo QTc aparecen recogidas en la tabla 16.

Los pacientes del grupo B estaban significativamente más sintomáticos (40 vs 23 %, $p = 0,045$) y tenían peor clase funcional de la NYHA al diagnóstico ($1,9 \pm 0,7$ vs $1,6 \pm 0,8$, $p = 0,007$) en comparación con los pacientes del grupo A (figura 30 A y B). Sin embargo, las diferencias no alcanzaron la significación estadística al comparar estas variables los grupos I y II.

En los grupos II y B, los pacientes tuvieron una mayor GPMVI que los pacientes del grupo I y A respectivamente (grupo II/I $21,4 \pm 5$ vs $19,1 \pm 5$ mm, $p < 0,001$; grupo B/A $23,3 \pm 5$ vs $19,5 \pm 5$ mm, $p = 0,001$). Los sujetos del grupo B, y no los del II, presentaron más frecuentemente obstrucción del TSVI que los pacientes del grupo A y I respectivamente (grupo II/I 41,3 vs 33,5%, $p = 0,2$; grupo B/A 60,0 vs 33,6%, $p = 0,004$) (figura 30 C y D). Se observó una correlación positiva del intervalo QTc con el GPMVI ($r = 0,24$, $p < 0,001$) y con el gradiente basal del TSVI ($r = 0,11$, $p = 0,005$) (figura 31). El intervalo JTc mostró una correlación débil no significativa con el GPMVI ($r = 0,09$, $p = 0,13$) y con el gradiente basal del TSVI ($r = 0,06$, $p = 0,26$). De los 30 pacientes con QTc > 480 ms, 6 (20%) tenían un GPMVI < 20 mm. La razón grosor de la pared septal/grosor de la pared posterior de VI fue $1,5 \pm 0,6$ en la cohorte global de pacientes, no observando diferencias en esta ratio entre los diferentes subgrupos.

Los pacientes de los grupos II y B presentaban más frecuentemente FA que los de los grupos I y A respectivamente (grupo II/I 30 vs 20%, $p = 0,05$; grupo B/A 37 vs 22%, $p = 0,05$) (figura 30 E y F). El diámetro de la AI fue ligeramente superior en los grupos II y B que en los grupos I y A respectivamente (grupo II/I $43,1 \pm 8$ vs $41,9 \pm 7$ mm, $p = 0,22$; grupo B/A $44,1 \pm 9$ vs $42,1 \pm 7$ mm, $p = 0,25$). Al estratificar por el diámetro de la AI, en el grupo de pacientes con diámetro de AI ≤ 45 mm no se observaron diferencias en la presencia de FA entre los individuos con QTc normal o prolongado. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con diámetro de AI > 45 mm, hubo una mayor prevalencia de FA en el grupo de pacientes con QTc > 480 ms [80% (4 de 5 pacientes) en el grupo B vs 29% (19 de 65 pacientes) en el grupo A, $p = 0,045$].

En el modelo de regresión logística multivariante, la presencia de obstrucción del TSVI y el GPMVI permanecieron como predictores significativos de presentar un intervalo QTc > 480 ms ($p = 0,027$ y $p = 0,001$ respectivamente).

Tabla 16. Variables demográficas, clínicas y ecocardiográficas en función del grupo de intervalo QTc

	Total	Grupo I	Grupo II	p	Grupo A	Grupo B	p
N	292	188(64,4)	104(35,6)	-	262(89,7)	30(10,3)	-
Sexo, varón	183(62,7)	118(62,8)	65(62,5)	0,9	167(63,7)	16(53,3)	0,3
Edad diagnóstico(años)	48,6±18,5	47,7±18,7	50,3±18,0	0,3	44,6±18,8	49,0±15,8	0,9
GPMVI (mm)	19,9±5,1	19,1±5,0	21,4±4,8	0,001	19,5±4,9	23,3±5,3	0,001
DTDVI (mm)	43,2±6,7	43,6±6,5	42,4±7,0	0,1	43,4±6,6	40,8±7,4	0,08
Obstrucción⁺	106(36,3)	63(33,5)	43(41,3)	0,2	88(33,6)	18(60,0)	0,004
Aurícula izquierda(mm)	42,3±7,4	41,9±6,9	43,1±8,3	0,2	42,1±7,2	44,1±8,8	0,2
Clase NYHA	1,6±0,8	1,5±0,8	1,7±0,8	0,08	1,6±0,8	1,9±0,7	0,007
Síntomas	73(25,0)	41(21,8)	32(30,8)	0,09	61(23,2)	12(40,0)	0,04
Sincope	49(16,8)	27(14,4)	22(21,2)	0,1	41(15,6)	8(26,7)	0,1
Palpitaciones	58(19,9)	37(19,7)	21(20,2)	0,9	51(19,5)	7(23,3)	0,6
Dolor torácico	79(27,1)	51(27,1)	28(26,9)	0,9	70(26,7)	9(30,0)	0,7
Hipertensión	127(43,5)	77(41,0)	50(48,1)	0,2	115(43,9)	12(40,0)	0,7
Fibrilación auricular	68(23,3)	37(19,7)	31(29,8)	0,05	57(21,8)	11(36,7)	0,05
Paroxística	30(10,3)	16(8,5)	14(13,5)	0,2	25(9,5)	5(16,7)	0,2
Persistente	10(3,4)	5(2,7)	5(4,8)	0,3	9(3,4)	1(3,3)	0,9
Crónica	28(9,6)	16(8,5)	12(11,5)	0,4	23(8,8)	5(16,7)	0,2
TVNS Holter⁺⁺	55(23,7)	38(25)	17(21,3)	0,175	49(23,6)	6(25,0)	0,8
DAI	27(9,2)	19(10,1)	8(7,7)	0,5	25(9,5)	2(6,7)	0,6
Ablación septal/ miotomía	18(6,2)	10(5,3)	8(7,7)	0,4	14(5,3)	4(13,3)	0,08
MSC en familiares	75(25,7)	51(27,1)	31(29,8)	0,6	72(27,5)	10(33,3)	0,5
Genotipo identificado	109(37,3)	63(33,5)	46(44,2)	0,07	93(35,5)	16(53,3)	0,05

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

⁺ Se definió la presencia de obstrucción como un gradiente del TSVI >30 mmHg (basal o durante Valsalva)

⁺⁺ Presencia de TVNS en 232 pacientes con datos de Holter disponibles.

Clase NYHA, clasificación de disnea de la New York Heart Association DAI, desfibrilador automático implantable; DTDVI diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; GPMVI, grosor parietal máximo de ventrículo izquierdo; MSC, muerte súbita cardiaca; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

Grupo I: QTc≤450/460*, grupo II: QTc>450/460*, grupo A: QTc≤480, grupo B: QTc>480 (* 450 ms para varones y 460 ms para mujeres)

RESULTADOS

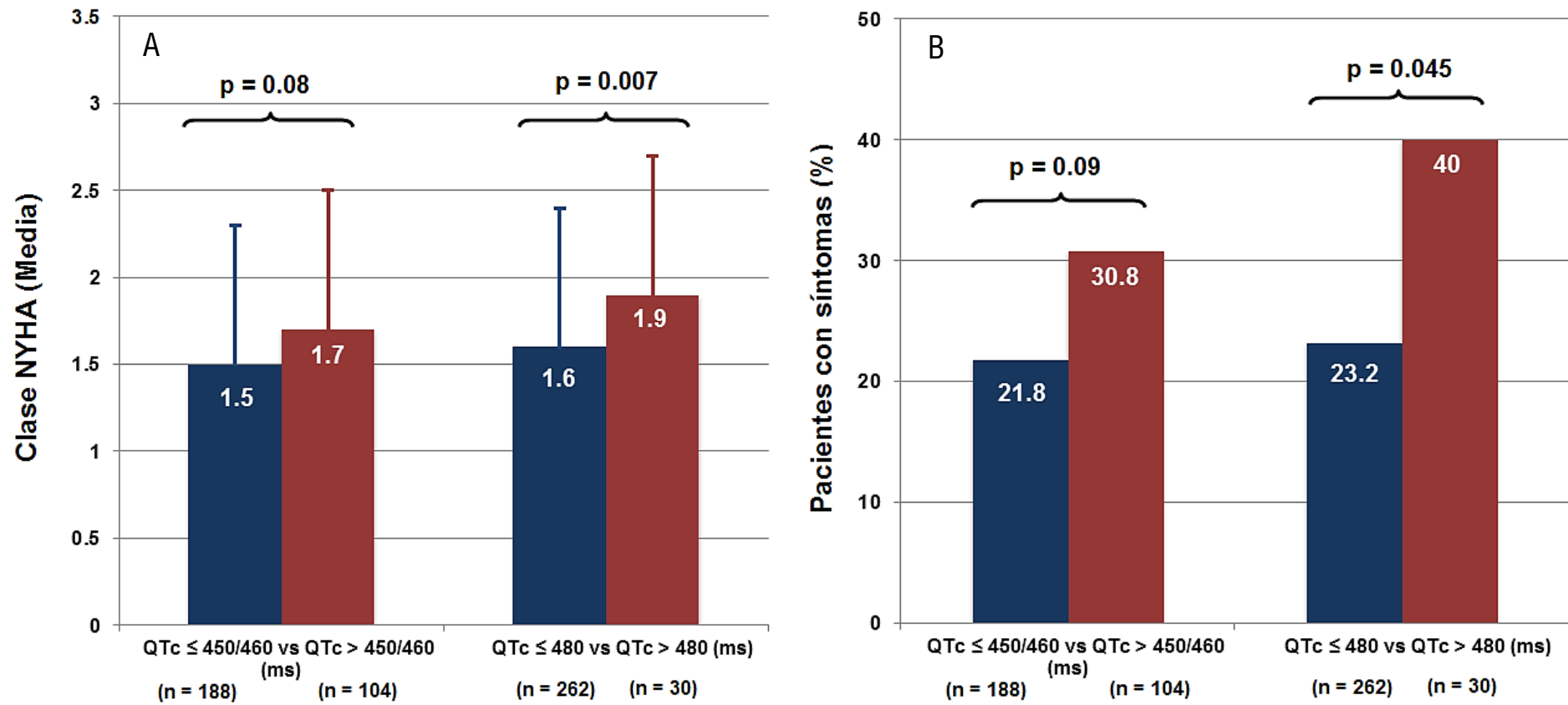


Figura 30. (A) Diferencias en la clase funcional de la NYHA y (B) en la presencia de síntomas entre los diferentes subgrupos de pacientes en función del intervalo QTc.

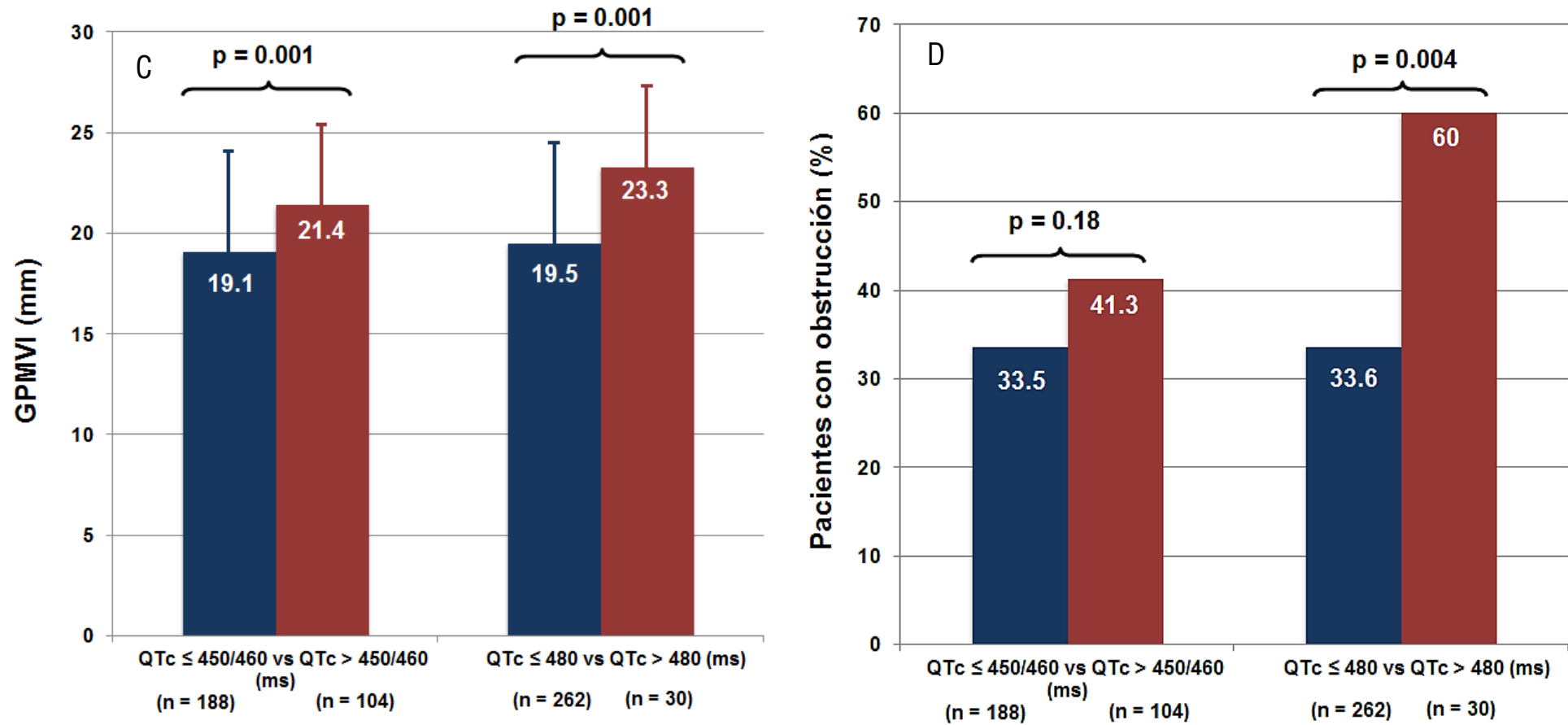


Figura 30. (A) Diferencias el grosor parietal máximo de ventrículo izquierdo y (B) en la presencia de obstrucción entre los diferentes subgrupos de pacientes en función del intervalo QTc.

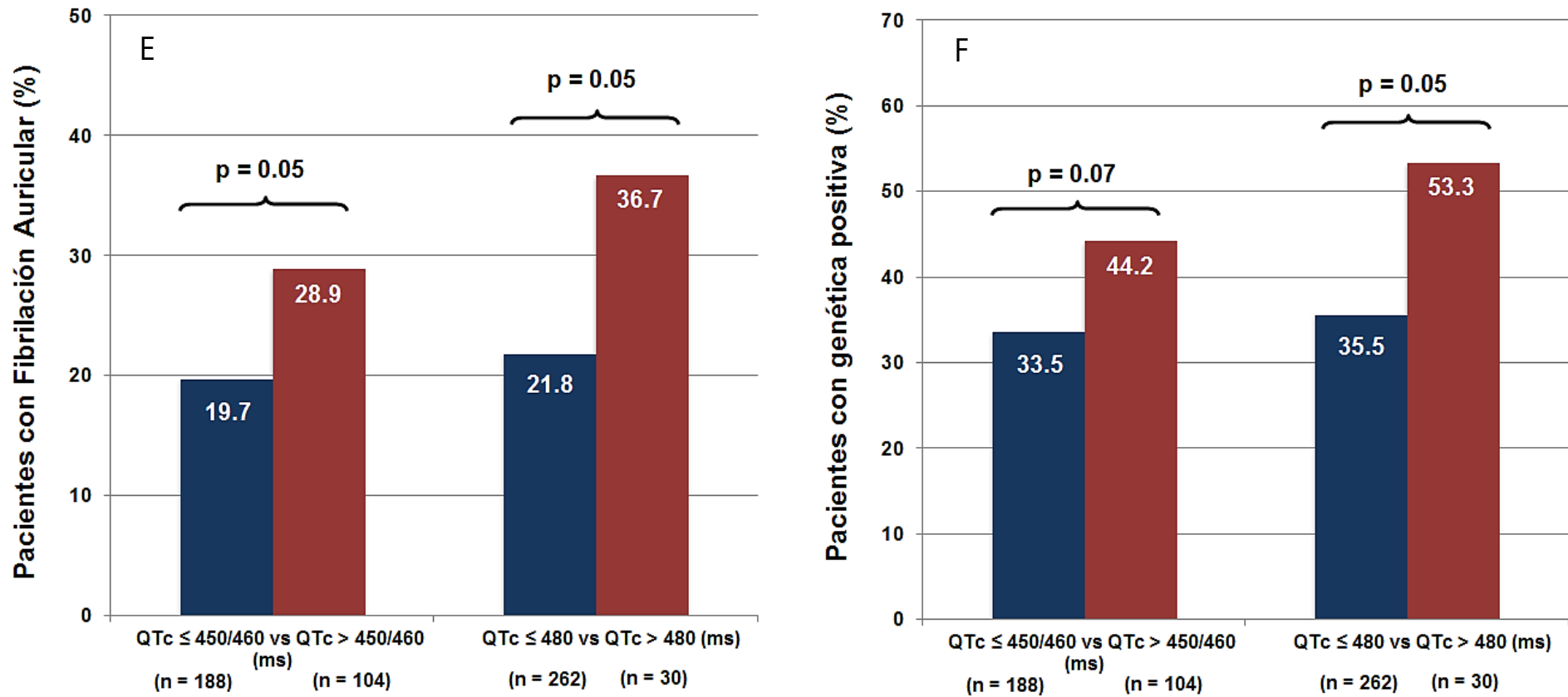


Figura 30. (E) Diferencias en la presencia de fibrilación auricular y (F) en la identificación de genética responsable de MCH entre los diferentes subgrupos de pacientes en función del intervalo QTc.

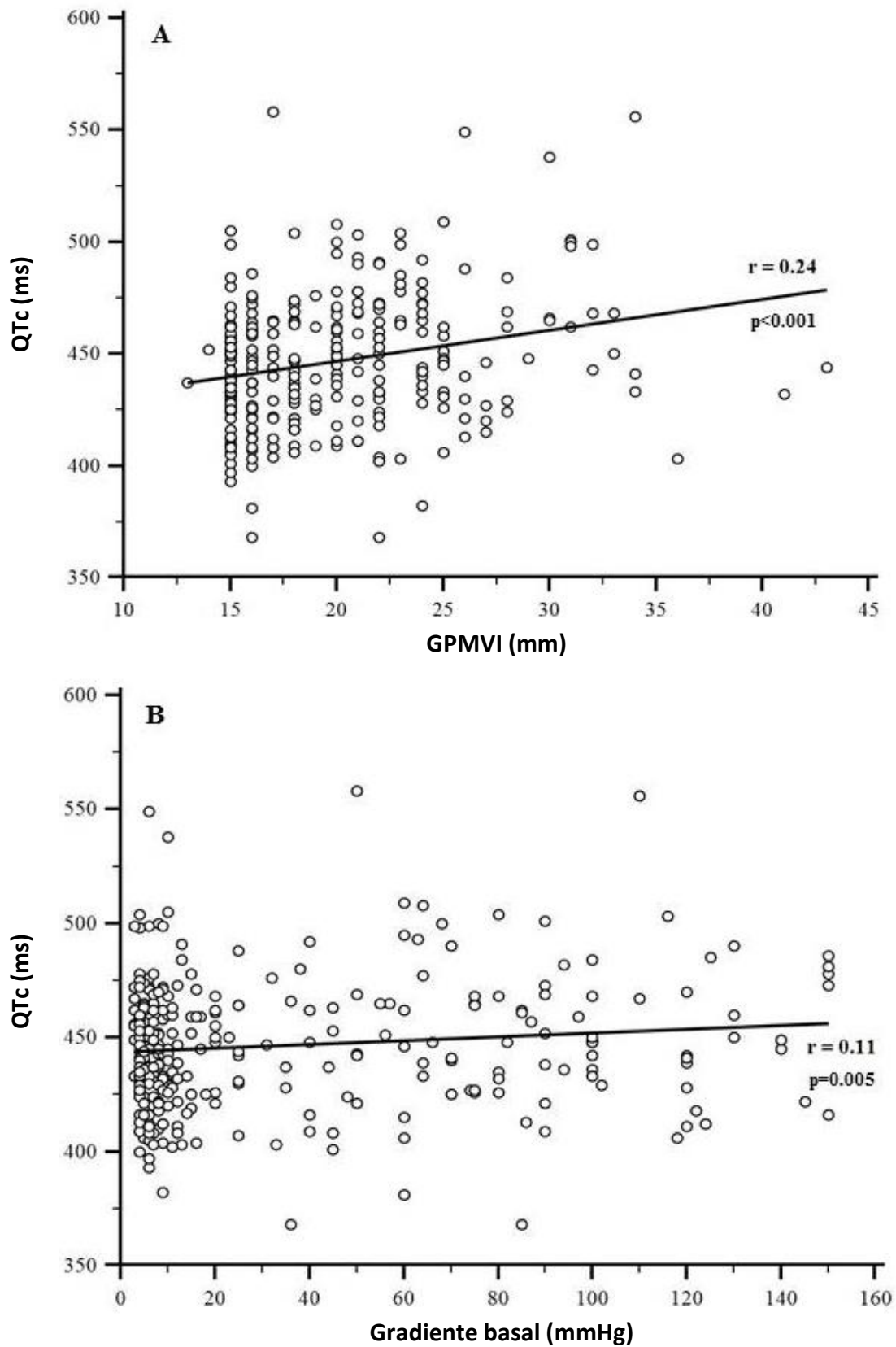


Figura 31. Correlación entre el intervalo QTc y el GPMVI (grosor parietal máximo de ventrículo izquierdo) (A), y entre el QTc y el gradiente basal (B).

4.3.- EVENTOS ARRÍTMICOS

La presencia de eventos arrítmicos fue evaluada en el ECG-Holter de 24 horas y en las revisiones periódicas de los DAI en los pacientes portadores de los mismos. No se observaron diferencias en la presencia de TVNS en la monitorización con ECG-Holter de 24 horas entre los diferentes subgrupos de QTc (tabla 16). Se implantó DAI en 27 (9,2%) pacientes de la cohorte global de pacientes con MCH estudiada; en 2 (7,4%) de ellos el dispositivo se implantó en prevención secundaria (tras un episodio de TV sostenida en un paciente y tras FV en el otro) y en los 25 pacientes restantes el dispositivo en prevención primaria ante la presencia de ≥ 2 factores de riesgo mayores para muerte súbita (267;268). No hubo diferencias en el número de factores de riesgo para MSC entre los diferentes grupos de pacientes clasificados por el QTc (tabla 17). En el periodo de seguimiento de 3,5 años (rango 1-6 años), 5 (18,5%) pacientes portadores de DAI recibieron descargas apropiadas, y 2 (7,4%) estimulación antitaquicardia. Todos los pacientes que recibieron terapias por el DAI (descarga y/o estimulación) tenían un QTc < 480 ms (tabla 17). La tasa anual de terapias apropiadas de DAI en los pacientes a los que se implantó el dispositivo en prevención primaria fue de 6,8% por año. No se observaron diferencias en la presencia de TVNS en los registros del DAI entre los grupos I y II, ni entre los grupos A y B [(13 de 25 (52%) grupo A vs 1 de 2 (50%) grupo B, $p = 0,97$; 9 de 19 (47,3%) grupo I vs 5 de 8 (62,5%) grupo II ($p = 0,47$)].

Tabla 17. Pacientes portadores de DAI: factores de riesgo para MSC y presencia de terapias apropiadas en el seguimiento.

	Total	Grupo I	Grupo II	p	Grupo A	Grupo B	p
N	27	19	8		25	2	
Sexo, varón	22 (81,4)	15 (78,9)	7 (87,5)	0,6	20 (80)	2 (100)	0,5
Prevención 1º	25 (92,6)	17 (89,4)	8 (100)	0,3	23 (92)	2 (100)	0,7
QTc (ms)	444 ± 25	431 ± 13	475 ± 16	-	440 ± 20	499 ± 6	-
Nº. FR⁺	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,9	0,9	2,4 ± 0,7	2,5 ± 2,1	0,9
- TVNS	16 (59,2)	11 (57,9)	5 (62,5)	0,6	15 (60)	1 (50)	0,6
- Síncope	11 (40,7)	6 (31,6)	5 (62,5)	0,2	10 (4)	1 (50)	0,6
- HFMSC	13 (48,1)	9 (47,4)	4 (50)	0,6	12 (48)	1 (50)	0,7
- HVI>30mm	6 (22,2)	5 (26,3)	1 (12,5)	0,6	6 (24)	0	0,6
-Gradiente>90mmHg	5 (18,5)	4 (21,0)	1 (12,5)	0,5	4 (16)	1 (50)	0,3
- RPA	13 (48,1)	10 (52,6)	3 (37,5)	0,7	12 (48)	1 (50)	0,7
ATP apropiada	2 (7,4)	1 (5,3)	1 (12,5)	0,5	2 (8)	0	-
Descarga apropiada	5 (18,5)	4 (21,0)	1 (12,5)	0,5	5 (20)	0	-

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

⁺ Se consideraron 6 factores de riesgo para MSC: TVNS, síncope, HFMSC, HVI >30mm, gradiente >90mmHg y RPA en pacientes <45 años

ATP, “antitachycardia pacing” o estimulación antitaquicardia; DAI, desfibrilador automático implantable; HFMSC, historia familiar de muerte súbita cardiaca; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MSC, muerte súbita cardiaca; RPA, respuesta presora anormal; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

Grupo I: QTc≤450/460*, grupo II: QTc>450/460*, grupo A: QTc≤480, grupo B: QTc>480 (* 450 ms para varones y 460 ms para mujeres)

4.4.- EVENTOS CLÍNICOS EN EL SEGUIMIENTO

La tasa de mortalidad anual por cualquier causa en la población estudiada fue de 2.6% (0.4% por MSC, 1.2% por insuficiencia cardiaca, 0.2% por accidente cerebrovascular y 0.8% por muerte no cardiaca). Y la tasa de mortalidad combinada relacionada con MCH del 1.8% por año. No se observaron diferencias ni en la mortalidad global ni en la relacionada con MCH entre los diferentes grupos de intervalo QTc (tabla 18). La tasa media anual de accidente cerebrovascular no fatal fue de 1.4% por año. Otros eventos clínicos como el trasplante cardiaco o la MSR se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Eventos clínicos en el periodo de seguimiento⁺

	Total	Grupo I	Grupo II	p	Grupo A	Grupo B	p
N	292	188 (64,4)	104 (35,6)	-	262 (89,7)	30 (10,3)	-
Mortalidad							
- Todas las causas	27 (9,2)	14 (7,4)	13 (12,5)	0,1	24 (9,2)	3 (10,0)	0,8
- MS	4 (1,4)	2 (1,1)	2 (1,9)	0,6	3 (1,1)	1 (3,3)	0,3
- Insuficiencia cardiaca	12 (4,1)	8 (4,2)	4 (3,8)	0,6	11 (4,2)	1 (3,3)	0,7
- Accidente cerebrovascular	2 (0,7)	-	2 (1,9)	-	2 (0,7)	-	-
- Relacionada con MCH ⁺⁺	18 (6,2)	10 (5,3)	8 (7,7)	0,3	16 (6,1)	2 (6,6)	0,7
- No cardiaca	9 (3,1)	4 (2,1)	5 (4,8)	0,3	8 (3,0)	1 (3,3)	0,6
MSR⁺⁺⁺	2 (0,7)	2 (1,1)	-	-	2 (0,7)	-	-
Trasplante cardiac	2 (0,7)	2 (1,1)	-	-	2 (0,7)	-	-
Accidente cerebrovascular	14 (4,8)	7 (3,7)	7 (6,5)	0,2	13 (4,9)	1 (3,3)	0,5

Valores expresados como valor absoluto (%) o media ± desviación estándar

⁺ Periodo de seguimiento de 3.5 años (rango 1-6 años)

⁺⁺ La muerte relacionada con MCH incluye MS, muerte por insuficiencia cardiaca y muerte por accidente cerebrovascular.

⁺⁺⁺ Los pacientes con DAI fueron excluidos (ver tabla 17)

MCH, miocardiopatía hipertrófica; MSC, muerte súbita cardiaca; MSR, muerte súbita resucitada;

Grupo I: QTc≤450/460*, grupo II: QTc>450/460*, grupo A: QTc≤480, grupo B: QTc>480 (* 450 ms para varones y 460 ms para mujeres)

4.5.- PRESENCIA DE FIBROSIS E INTERVALO QTc

A 79 (27,0%) del total de pacientes se les realizó una RMN cardiaca, presentando 43 (54,4%) de ellos RTG. En la población global, los pacientes con fibrosis mostraron mayor GPMVI que los pacientes sin fibrosis (21,2 ± 6,0 vs 17,7 ± 3,1 mm, p = 0,002).

En el grupo A, se sometieron a RMN cardiaca 72 pacientes, y 36 (50,0%) de ellos mostraron fibrosis; en el grupo B, los 7 pacientes a los que se realizó RMN presentaron RTG (p = 0,01). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fibrosis cuando se clasificaron a los pacientes con el punto de corte de QTc establecido para población sana (grupo I (RMN n = 47): 23 RTG positivo vs 24 RTG negativo; grupo II (RMN n = 32): 20 RTG positivo vs 12 RTG negativo; p = 0,23).

La presencia de TVNS en la monitorización con Holter de 24 horas fue mayor en los pacientes que tenían RTG positivo en la RMN cardiaca (82,3% vs 9,1%, $p = 0,013$). Se realizó RMN cardiaca en 12 de los 27 pacientes (44,4%) que posteriormente se sometieron a implante de DAI. En este subgrupo de pacientes, 3 (25%) tenían RTG negativo y 9 (75%) RTG positivo. Ninguno de los pacientes con DAI y RTG negativo presentó TVNS en los registros electrocardiográficos del DAI durante el periodo de seguimiento. De los 9 pacientes con DAI y fibrosis, 7 (77,8%) tuvieron TVNS en el seguimiento. Así pues los 7 pacientes portadores de DAI que presentaron TVNS en el seguimiento tenían fibrosis en la RMN cardiaca (figura 32).

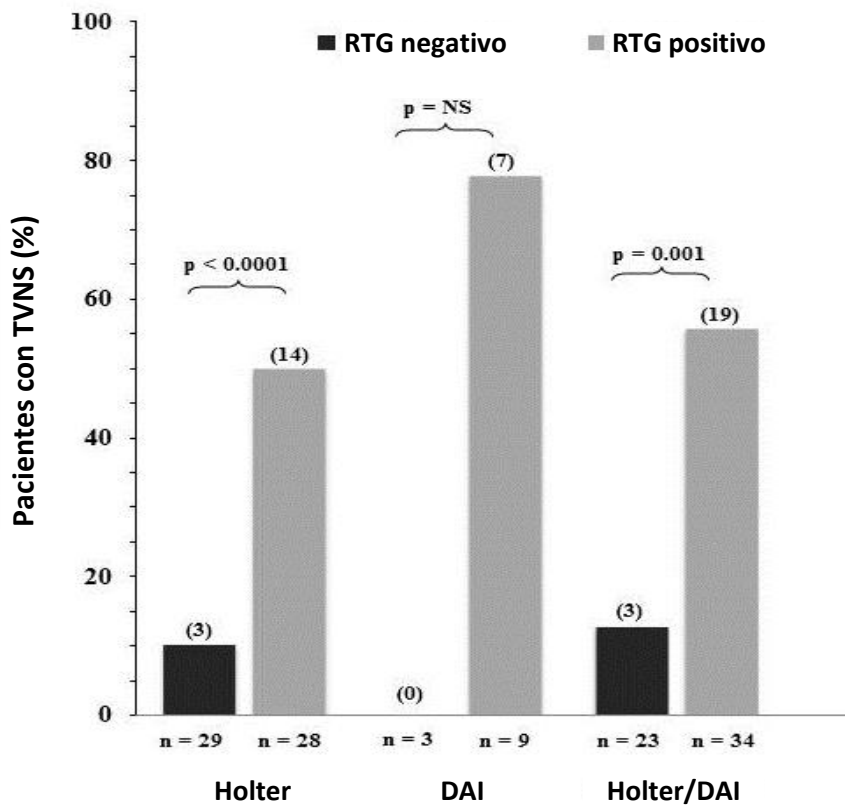


Figura 32. Pacientes sometidos a RMN cardiaca y que presentaron TVNS en ECG-Holter de 24 horas o en los registros electrocardiográficos del DAI en función de la presencia de fibrosis. DAI, desfibrilador automático implantable; RTG, realce tardío de gadolinio; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

4.6.- GENOTIPO

En 109 de los 292 pacientes (37,3%) se identificó una mutación causal de MCH: en 83 (76,1%) en el gen MYBPC3, en 23 (21,1%) en el gen MYH7 y en 3 (2,8%) en el gen de la troponina T cardiaca (TNNT2). Los pacientes con genotipo positivo eran más jóvenes al

diagnóstico en comparación con aquellos en los que no se identificó genotipo ($42,4 \pm 17,3$ vs $52,3 \pm 18,2$ años, $p < 0,0001$), tenían intervalo QTc más prolongado ($451,0 \pm 31,5$ vs $443,5 \pm 28,0$ ms, $p = 0,03$) y mayor GPMVI ($21,0 \pm 6,0$ vs $19,2 \pm 4,3$ mm, $p = 0,004$). Así pues, los pacientes con QTc > 480 ms tenían más frecuentemente genotipo identificable que los pacientes con un QTc ≤ 480 ms ($p = 0,05$) (tabla 16, figura 30F). No se observaron diferencias significativas entre los valores de QTc medio entre los pacientes portadores de mutaciones en los genes MYBPC3 y MYH7.

DISCUSIÓN

1.- EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SQTl

El diagnóstico clínico del SQTl se basa principalmente en el intervalo QTc en reposo, en la presencia de síncope, MS o MSR, y en la historia familiar de SQTl (13). Sin embargo, la existencia de un ECG basal normal, puede hacer que en ocasiones no se diagnostiquen pacientes que realmente padecen la enfermedad (12). Así pues, se estima que entre un 30-40% de los pacientes afectados genéticamente presentan un SQTl oculto con QTc normal o borderline en reposo. El SQTl oculto fue demostrado genéticamente por primera vez por *Vincent et al* (269), al observar que el 6% de los portadores de tres familias con QTL1 tenían un QTc normal. Posteriormente, *Priori et al* (270) realizaron estudio genético familiar en 9 casos de SQTl aparentemente esporádico, evidenciando una baja penetrancia de la enfermedad (38%, 9 de 24 pacientes). Los mismos autores demostraron más tarde en un estudio que incluyó a 647 pacientes con SQTl y diagnóstico genético (17), que el porcentaje de individuos genéticamente afectados con intervalo QTc normal era diferente según el subtipo de QTL, siendo significativamente superior para el QTL1 (36%) que para el QTL2 (19%) o el QTL3 (10%). En la población global de pacientes con SQTl descrita en esta Tesis Doctoral, observamos que 16 (88,9%) de los probandos tenían un intervalo QTc prolongado. Sin embargo, 6 de estos 16 (33,3% del total de probandos) mostraron un QTc borderline o ligeramente prolongado. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con QTc normal aumentó significativamente en los pacientes que se diagnosticaban en el screening familiar, suponiendo el 49,6% de este subgrupo. Estos hallazgos, ponen de manifiesto la importancia de las herramientas diagnósticas capaces de desenmascarar el SQTl oculto, como el test de adrenalina que permitió establecer el diagnóstico definitivo en 6 probandos de nuestra población de estudio.

En ninguno de los probandos que presentaron QTc borderline o ligeramente prolongado, y cuyo diagnóstico definitivo se realizó mediante test de provocación farmacológica con adrenalina, se objetivó mutación responsable en el estudio genético realizado. En este contexto, se ha descrito que la rentabilidad del estudio genético es mayor en los probandos con diagnóstico clínico definitivo de SQTl que en aquellos individuos que presentan un QTc borderline. *Bai et al* publicaron en 2009 un estudio que incluyó a 546 pacientes referidos para estudio genético de SQTl (78), observando que en el 64% de los pacientes con diagnóstico clínico definitivo de SQTl se identificaba una mutación responsable de la enfermedad. Sin embargo, este porcentaje descendía al 14% en aquellos individuos cuya sospecha diagnóstica se basaba únicamente en la presencia de un QTc basal borderline.

Por otro lado, es importante destacar que el 62,5% de los pacientes que sufrieron MS o MSR en nuestra población, tenían antecedentes de síncope previos. Así pues, se ha

demostrado que tener una historia de síncope previos, es un fuerte predictor de eventos clínicos adversos(186;187), y que un episodio sincopal aislado se asocia a con un incremento de 6 veces del riesgo de MS (188).

Los fármacos BB han representado la primera opción terapéutica desde mediados de la década de los 70's (271). La eficacia de los betabloqueantes fue documentada en un gran estudio que incluyó 869 pacientes con SQT (213), en el que la presencia de síncope, MSR o MS se redujo en los probandos de 0.97 a 0.31 eventos por año, y en los familiares afectados de 0.26 a 0.15 eventos por año, en un período de seguimiento de 5 años. La no adhesión al tratamiento BB y el uso de fármacos que prolongan el QT son los responsables de la mayoría de eventos cardiacos en los pacientes con prescripción previa de BB (190;215).

2.- DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE LOS PACIENTES PORTADORES DE LA MUTACIÓN *KCNH2*-H562R

En esta Tesis Doctoral, a partir de un probando con historia de síncope de repetición que sufre una MSR en el contexto de tratamiento con claritromicina e hipopotasemia, se describe por primera vez el fenotipo de la mutación missense *KCNH2*-H562R en una amplia familia con SQT.

1.1.- MUTACIONES EN *KCNH2* QUE AFECTAN AL PORO DEL CANAL DE POTASIO *HERG1*

El gen *KCNH2* en humanos, está compuesto por una región codificante de 16 exones y se encuentra localizado en el cromosoma 7q35-36 (272). Este gen, codifica la proteína "human ether a go-go-related gene type 1" (*hERG1*), compuesta por 1159 aminoácidos y 6 dominios transmembrana (S1-S6), y que constituye el canal de K^+ para la corriente I_{Kr} . El poro selectivo al K^+ en este canal, se encuentra entre el dominio S5 y S6 (aminoácidos 550-650). La mutación H562R, se localiza en el dominio transmembrana S5, formando parte del poro del canal. En 2002, *Moss et al* (204) publicaron el seguimiento a 40 años de 44 mutaciones diferentes en *hERG1*, mostrando los individuos con mutaciones en la región del poro manifestaciones clínicas más severas y una mayor frecuencia de eventos arrítmicos (74% vs 35%; $p < 0.001$). Posteriormente, *Shimizu et al* (203) en un estudio que incluyó a 858 pacientes con QTL2 y 162 mutaciones diferentes en el gen *KCNH2*, describieron que la región S5-bucle-S6 se asociaba a mayor riesgo de eventos cardiacos (MS y MSR). La razón de este elevado riesgo podría residir en que las mutaciones que afectan al poro del canal tienen una mayor reducción de la corriente I_{Kr} . Sin embargo, sólo

un pequeño porcentaje de mutaciones en el gen *KCNH2* han sido caracterizadas mediante estudios electrofisiológicos funcionales in vitro (203;251).

La mutación *KCNH2*-H562R fue descrita en dos pacientes aislados en un registro que incluyó el espectro de mutaciones encontradas en 2500 casos no relacionados de SQT (72). Sin embargo, en dicho registro no se recoge la correlación genotipo-fenotipo de las variantes genéticas encontradas. Por otro lado, *Sharma et al* (273) realizaron estudio funcional de otra mutación localizada en el mismo aminoácido (H562P), observando una marcada reducción de la corriente I_{Kr} . Todos estos hallazgos apoyan la patogenicidad de la mutación que se encontró en la familia descrita en este trabajo.

La valoración de la patogenicidad de una variante genética es a veces controvertida (274). La introducción de tecnologías de secuenciación de nueva generación “next generation sequencing” (275;276), en las que se pueden analizar un gran número de genes, puede dificultar la interpretación de los resultados obtenidos. Por otro lado, estudios recientes con estas técnicas de secuenciación de nueva generación, han cuestionado la patogenicidad de hasta un 17% de las variantes genéticas sugeridas como causales de miocardiopatías (275;276). En este contexto, nuestro trabajo demuestra como la información clínica y el análisis de cosegregación de la mutación *KCNH2*-H562R con la enfermedad son fundamentales, permitiéndonos establecer la patogenicidad de la variante genética encontrada y el diagnóstico de SQT.

1.2.- CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE LA MUTACIÓN *KCNH2*-H562R

El estudio electrocardiográfico mostró una frecuencia más baja ondas T típicas melladas o bífidas que la descrita en algunas series previas (82), ya que sólo un 23% de los portadores de la mutación tenía este patrón de repolarización. De forma concordante con estudios previos (269;277), observamos una amplia variabilidad en el fenotipo y duración del intervalo QTc entre los miembros de la familia que compartían la mutación *KCNH2*-H562R. Esta penetrancia variable podría ser explicada en parte por la coexistencia de polimorfismos de un solo nucleótido en los genes causales de SQT y/o mutaciones en genes no identificados y/o mutaciones múltiples (259).

El género ha sido identificado como un factor independiente importante para el desarrollo de eventos arrítmicos en el QTL2, presentando las mujeres un riesgo significativamente mayor de eventos cardiacos que los hombres tras el inicio de la adolescencia (205;278). Este hecho se corrobora en nuestro trabajo, en el que el QTc medio en los portadores de la mutación *KCNH2*-H562R fue mayor en mujeres que en hombres, siendo además el 66% de los portadores sintomáticos del género femenino.

No se observaron diferencias significativas en la duración del intervalo QTc entre portadores sintomáticos y asintomáticos, de tal manera que podría no ser posible identificar mediante el valor del intervalo QTc aquellos sujetos que desarrollarían síntomas en el futuro. Así pues, existe un importante solapamiento en la distribución del intervalo QTc entre sujetos sanos y pacientes con SQTl confirmado genéticamente. En este sentido, se ha descrito en la literatura que el 40% de la población de pacientes con SQTl confirmado genéticamente, muestran un intervalo QTc < 460 ms (35;36).

En los pacientes con QTL2, la mayoría de los eventos cardiacos se relacionan con un incremento del tono simpático, siendo el estrés emocional y/o los estímulos auditivos bruscos, los desencadenantes de arritmias más frecuentes (79;279), como ocurrió en la paciente IV.4. Un estudio publicado en 2010 (280) mostró que el sexo femenino y la presencia de mutaciones en el poro del canal eran los factores de riesgo más importantes para desarrollar eventos cardiacos desencadenados por estímulos auditivos en los pacientes con QTL2, mientras que las mutaciones no localizadas en el poro, se relacionaban con el desarrollo de eventos con el ejercicio. Sin embargo, en la familia descrita en este trabajo, algunos portadores de la mutación presentaron síntomas en reposo. En este contexto, varios estudios han descrito que aproximadamente el 30% de los eventos cardiacos en los pacientes con QTL2 ocurren durante el sueño o el reposo (79;281;282). Aunque la explicación de este hallazgo no ha sido completamente establecida, se ha descrito que la fase REM del sueño se asocia con un estímulo simpático profundo que podría tener un papel como desencadenante de eventos cardiacos en pacientes con QTL2 (283).

1.3.- EPILEPSIA Y SQTl

No es infrecuente que los pacientes con SQTl sean diagnosticados de epilepsia. El gen *KCNH2* se descubrió inicialmente en el hipocampo (284), demostrándose posteriormente su expresión en múltiples regiones del sistema nervioso central. Existen varios casos descritos en la literatura de pacientes con epilepsia, QTc largo y mutaciones en el gen *KCNH2* (285). En un estudio que incluyó a 343 pacientes no relacionados con SQTl, los antecedentes personales de convulsiones fueron más frecuentes en los pacientes con QTL2 que en todos los demás subtipos de SQTl de forma conjunta (286). En la familia descrita en este trabajo, la paciente IV.4 tenía antecedentes de epilepsia tratada farmacológicamente.

Algunos fármacos antiepilépticos como la fenitoína y la carbamacepina tienen un potencial arritmico concentración-dependiente. Aunque la causa no ha sido bien establecida, se ha descrito que la fenitoína tiene un potencial efecto bloqueador de la corriente I_{Kr} in vitro (287). Por este motivo, se recomienda la realización de un ECG en

todos los pacientes con historia de síncope y convulsiones para descartar SQTl (272), puesto que el tratamiento con fármacos antiepilépticos puede ser deletéreo en esta patología.

1.4.- OTROS DESENCADENANTES DE EVENTOS EN EL SQTl

La hipopotasemia y el tratamiento con claritromicina fueron probablemente los factores desencadenantes del episodio de MSR que presentó el caso índice. En este sentido, estudios recientes han demostrado una reducción del intervalo QTc con la combinación de suplementos de potasio e inhibidores de la aldosterona en pacientes con QTL2 (236;288;289). Además, existe una amplia gama de fármacos que son capaces de prolongar el intervalo QT y/o inducir TdP (ver tabla 1), sobre todo los fármacos antiarrítmicos de clase Ia y III, fármacos psicotrópicos, antihistamínicos, antifúngicos y varios agentes antimicrobianos entre los que se incluyen la pentamidina intravenosa, cloroquina, amantadina, eritromicina y cotrimoxazol (290). La lista de fármacos que producen prolongación del intervalo QT continúa creciendo, pudiendo encontrar una lista actualizada en la página web <http://crediblemeds.org/> (24). En relación con los macrólidos, la aparición de QT largo y arritmias ventriculares ha sido descrita en pacientes tratados con eritromicina. El mecanismo involucrado es similar al descrito para los fármacos antiarrítmicos de clase Ia y III, produciendo la eritromicina una inhibición de la corriente I_{Kr} (291;292). Otros macrólidos como la roxitromicina y la azitromicina parecen ser menos arritmogénicos en estudios comparativos realizados in vitro (293). El probando de la familia descrita en este trabajo estaba en tratamiento con claritromicina cuando sufrió el episodio de TdP. De forma similar, se han descrito varios casos en la literatura de prolongación del intervalo QT y TdP tras la administración de claritromicina. Debido a que la estructura de la claritromicina es similar a la de la eritromicina, las propiedades arritmogénicas serían similares en ambas, siendo el metabolito activo 14(R)-hidroxíclaritromicina el responsable de la prolongación del intervalo QT (290;294).

1.5.- TRATAMIENTO

Como se ha descrito previamente en el apartado 8 de la introducción y en el apartado 1 de la discusión, el tratamiento del SQTl tiene como objetivo reducir la incidencia de síncope y de MS, siendo los BB el escalón fundamental en el tratamiento de esta canalopatía (43;295). En los portadores de la mutación *KCNH2*-H562R, con la excepción de la niña V.1, no se produjeron eventos cardíacos tras iniciar tratamiento BB, observándose además una reducción significativa del intervalo QTc. El efecto protector de los BB en la población de pacientes con SQTl no es uniforme debido a que su mecanismo de acción está probablemente relacionado con la atenuación de los desencadenantes adrenérgicos,

sobre todo en los individuos con QTL1 y QTL2 (79). Estudios previos han sugerido que entre los pacientes con QTL2 y QTL3 tratados con BB hay una alta tasa de eventos cardíacos (190). Un estudio posterior publicado en 2011 (280), sugiere que dentro de la población de pacientes con QTL2 hay una respuesta desencadenante-específica al tratamiento con BB, de tal manera que los pacientes con QTL2 bajo tratamiento BB experimentan una muy baja tasa de eventos desencadenados por el ejercicio, pero tienen una tasa mayor de eventos cardíacos precipitados por estímulos auditivos súbitos/estrés emocional (cambios más bruscos de la FC que los producidos con el ejercicio), así como de eventos no desencadenados por el ejercicio ni por estímulos auditivos/estrés emocional (no asociado con la activación simpática), a pesar de tratamiento con BB. Sin embargo, el tratamiento con BB debe administrarse también a los pacientes que experimentan eventos cardíacos no relacionados con el ejercicio, debido a que entre el 13 y el 17% de estos pacientes desarrollan un evento precipitado por ejercicio posteriormente (190). En este contexto, *Migdalovich et al* (205) describieron en 2011 que el tratamiento con BB se asociaba a una reducción del 61% del riesgo de MSC o MSR en una población de 1.166 pacientes con QTL2.

La única paciente que permaneció sintomática a pesar de tratamiento BB, fue sometida a denervación simpática izquierda, no volviendo a presentar eventos cardíacos en el periodo de seguimiento realizado. El registro más grande de pacientes sometidos a simpatectomía izquierda (226), mostró una reducción de los episodios de síncope o muerte súbita con esta terapia, y una supervivencia global 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.

3.- VALOR DEL TEST DE BIPEDESTACIÓN EN EL SQTL CONGÉNITO

Es ampliamente conocido que en respuesta a un aumento brusco de la FC, el intervalo QT se acorta más lentamente que el intervalo RR (32;296). Así pues, tras cambios bruscos de la frecuencia de estimulación en pacientes con bloqueo auriculoventricular completo y ritmo de escape < 40 lpm, se necesitan aproximadamente dos minutos de acortamiento progresivo del intervalo QT hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, siendo este intervalo de tiempo independiente de la magnitud del cambio de frecuencia y de la FC basal a partir de la que se produce el cambio (297). En este sentido, otro estudio demostró que de modo inverso, cuando la longitud de ciclo de estimulación disminuía, la duración

del primer PA se acortaba bruscamente, requiriéndose varios minutos de adaptación hasta lograr el nuevo estado de equilibrio (298). Basándonos en estos estudios y teniendo en consideración que (1) la estimulación simpática asociada a la bipedestación, influye en el intervalo QT de forma independiente a la FC (299;300), (2) es más importante el cambio brusco de la FC producido con el cambio postural, que la FC máxima alcanzada, y (3) existe un periodo de tiempo relativamente prolongado hasta que se logra la adaptación del intervalo QT al nuevo estado de equilibrio, intentamos corroborar los datos previos descritos por *Viskin et al* (183), mediante la realización de un único registro electrocardiográfico en bipedestación, realizado inmediatamente tras la desaparición de los artefactos producidos por el movimiento.

Los sujetos del grupo control evaluados en este trabajo, mostraron un incremento leve o nulo del intervalo QT en respuesta a la bipedestación inferior al descrito previamente en la población sana (183;184). Sin embargo, este hallazgo podría explicarse por el hecho de que la velocidad con la que el intervalo QT se adapta a los cambios en la FC es altamente individual (296). En cambio, los pacientes con SQT1 mostraron un defecto marcado de la adaptación del intervalo QT a los cambios en la FC en comparación con el grupo control. Los test de provocación farmacológica utilizando infusión de catecolaminas, la prueba de esfuerzo, y de una manera similar la respuesta a la bipedestación brusca pueden mostrar esta adaptación defectuosa del intervalo QT en los pacientes con SQT1, siendo todos ellos potencialmente útiles para desenmascarar las formas ocultas de esta peligrosa enfermedad (299;300).

En condiciones normales, el estímulo β -adrenérgico produce un incremento de la corriente repolarizante neta de salida, puesto que favorece la activación de la corriente de salida I_{Ks} sobre la corriente de entrada del intercambiador Na^+/Ca^{+2} (I_{Na-Ca}), produciendo por tanto un acortamiento de la DPA y del intervalo QT. El defecto de la corriente I_{Ks} en el QTL1 explicaría el fracaso de la estimulación beta-adrenérgica para acortar la DPA y el intervalo QT, produciéndose una prolongación del intervalo QT persistente y paradójica ante la activación simpática (140). En el QTL2, la estimulación beta-adrenérgica prolonga inicialmente y posteriormente acorta la DPA y el intervalo QT. Este hallazgo en el QTL2 podría justificarse por un aumento de la corriente I_{Na-Ca} asociado a un defecto concomitante en la corriente I_{Kr} en la fase inicial, que posteriormente se sigue de la activación predominante de la corriente I_{Ks} y por tanto de la disminución del intervalo QT (146). En consecuencia, la valoración del intervalo QT inmediatamente tras la bipedestación, sería equivalente a la fase inicial del test de adrenalina en la que tanto los pacientes con QTL1 como con QTL2 pueden mostrar una prolongación anormal del intervalo QT (163;165;167-169).

Estudios previos, han descrito que los pacientes con QTL2 desarrollan una prolongación mayor del intervalo QT que los pacientes con QTL1 en respuesta a la bipedestación (183;184). Este hallazgo es congruente con la mayor tendencia a presentar arritmias con la aceleración súbita de la FC en el QTL2 (79). Aunque las diferencias entre los subtipos de SQTl fueron menos marcadas en nuestra cohorte de estudio, también se observó esta tendencia. En este contexto, proponemos como probable hipótesis que la rápida activación de la corriente I_{Kr} comparación con la I_{Ks} podría justificar la prolongación diferente del intervalo QT entre los pacientes con QTL1 y QTL2. Así pues, en individuos sanos, la corriente I_{Ks} no se encontraría completamente activada en el momento inicial del cambio brusco de la FC producido con la bipedestación, por lo que las diferencias en la actividad de la I_{Ks} entre pacientes con QTL1 y controles serían menos evidentes.

La corriente de potasio rectificadora de entrada I_{K1} , también es sensible a la estimulación simpática (301). El síndrome de Anderesen-Tawil o QTL7, es un trastorno clínico raro en el que se asocian la presencia de parálisis periódica sensible a potasio, intervalo QT largo y rasgos dismórficos. El QTL7 se relaciona con alteraciones en el gen *KCNJ2*, que codifica el canal de potasio I_{K1} . El defecto de la corriente I_{K1} produce una prolongación homogénea de la DPA de los tres tipos celulares (células endocárdicas, M y epicárdicas), prolongando el intervalo QT sin producir un incremento transmural de la dispersión de la repolarización (143). En presencia de inhibición de la corriente I_{K1} , el isoproterenol provoca el acortamiento de la DPA en las tres capas celulares, comenzando este acortamiento a ser significativo tras tres minutos de infusión (143). Por este motivo, los pacientes con QTL7 no presentarían acortamiento del intervalo QT con la bipedestación si el ECG se realiza, como se propone en este trabajo, justo tras el cambio postural. Los tres pacientes con QTL7 evaluados en este trabajo, presentaron prolongación del intervalo QTc con la bipedestación. Sin embargo, se necesitan estudios de mayor número de pacientes para establecer con más exactitud la respuesta de los pacientes con QTL7 al test de bipedestación.

Se han descrito patrones morfológicos de repolarización característicos en los pacientes con SQTl. Estos patrones pueden ser útiles en la identificación genotípica de los pacientes con SQTl en espera de los resultados del estudio genético. *Moss et al* (302) y *Dausse et al* (303) describieron inicialmente la existencia de patrones de onda T específicos en los pacientes con QTL1 y QTL2. Posteriormente, *Zhang y colaboradores* (82) analizaron minuciosamente la repolarización de 284 pacientes con SQTl y mutación genética identificada, con la finalidad de determinar los posibles patrones de segmento ST-onda T que podían aparecer en cada subtipo de QTL. La explicación fisiopatológica de las alteraciones morfológicas de la onda T reside en la existencia de diferente DPA en las 3 capas celulares para cada subtipo de SQTl. En nuestro estudio, observamos que las alteraciones del segmento ST-onda T se hacían más marcadas con la bipedestación en los

pacientes que presentaban alteraciones morfológicas de la repolarización basalmente en el ECG realizado en decúbito, y que aquellos pacientes con segmento ST-ondas T de morfología normal en decúbito también mostraban alteraciones morfológicas de la repolarización tras la bipedestación. En consecuencia, todos los pacientes con SQTL evaluados en este, incluyendo aquellos con genotipo no identificado, presentaron algún grado de alteración de la morfología de la onda T en respuesta al cambio postural brusco de la bipedestación. En ausencia de cardiopatía estructural, la presencia de ondas T de bajo voltaje podría estar en relación con un aumento de la masa corporal o con la constitución del tórax. Así pues, aunque algunos pacientes mostraron disminución del voltaje de la onda T tras la bipedestación, seguían observándose los patrones morfológicos de repolarización típicos de los pacientes con SQTL. Por el contrario, aunque el 25% de los controles desarrollaron ondas T de bajo voltaje tras la bipedestación, ninguno de ellos presentó las típicas alteraciones del segmento ST-onda T descritas para los pacientes con SQTL.

En comparación con los estudios previos, observamos un incremento ligeramente inferior del intervalo QTc tras la bipedestación en los pacientes con SQTL (183;184) (tabla 19). Así pues, la cohorte de pacientes con SQTL evaluada, un punto de corte de 475ms para el QTc tras la bipedestación y de 46ms para el incremento del QTc, mostró una especificidad del 100% y una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de SQTL. Diferencias metodológicas, como la medición en nuestro estudio del intervalo QTc en bipedestación justo tras la desaparición de los artefactos del movimiento, que no corresponde exactamente con el QTc en el máximo “QT stretching” (momento en el que el final de la onda T está más cercana al inicio de la onda p siguiente) o en el momento de máxima taquicardia descritos por *Viskin et al (183)*, podrían explicar estas diferencias (tabla 19).

Tabla 19. Incremento del QTc tras la bipedestación en los diferentes estudios.

	Población SQTL		
	Murcia/Valencia n = 36	<i>Viskin et al*</i> n = 68	<i>Alder et al**</i> n = 150
ΔQTc inmediatamente tras bipedestación	78 ± 42	-	-
ΔQTc en el máximo “QT stretching”[†]	-	94 ± 49	103 ± 80
ΔQTc en el momento de FC máxima	-	89 ± 47	92 ± 48

Valores expresados como media ± desviación estándar

* *Viskin et al. (183)*

** *Alder et al.(184)*. Incluye la población de pacientes del estudio de *Viskin et al.*

[†] Se considera máximo “QT stretching” al momento en el que el final de la onda T está más próximo al inicio de la onda p siguiente.

Como se ha expuesto anteriormente, la activación del sistema nervioso simpático en los pacientes con SQTl provoca una prolongación del intervalo QT, un incremento de la DTR y en ocasiones la aparición de arritmias ventriculares. *Linker et al (304)* describieron en 1991, en un estudio que incluyó a 8 pacientes con SQTl y adaptación anormal del intervalo QTc a los cambios de FC, que tras tratamiento con propanolol se producía una normalización de la dinámica del QT. Estudios posteriores demostraron que el bloqueo β -adrenérgico reducía ligeramente el intervalo QTc medio en pacientes con SQTl, pero producía una supresión marcada en el incremento del intervalo QTc provocado por la bipedestación probablemente por una disminución de la dispersión espacial de la repolarización ventricular (213;305;306). En este trabajo, apoyamos la hipótesis de que la adaptación del intervalo QTc a los cambios bruscos en la FC se atenúa o incluso en algunos pacientes se normaliza bajo tratamiento BB, y demostramos por primera vez que este efecto es consistente para los distintos tipos de SQTl que involucran canales sensibles a la estimulación simpática (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}).

El efecto final que los BB ejercen en los pacientes con SQTl, es consecuencia de su actuación a varios niveles: (1) producen una supresión de la prolongación del PA mediada por catecolaminas, especialmente en la capa de células M, que conlleva una reducción de la DPA, (2) ejercen una modulación directa de los canales de potasio, (3) inhiben las postdespolarizaciones precoces y (4) reducen la aceleración de la FC y los cambios bruscos de FC (306-308). Por otro lado, ha sido descrito que el bloqueo β -adrenérgico evita el efecto que la adrenalina ejerce sobre la morfología de las ondas T (308). En este contexto, y de forma análoga a los datos descritos para la prueba de adrenalina en pacientes en tratamiento BB (308), observamos una disminución en el grado de alteración morfológica de la repolarización o incluso normalización de la morfología, en los pacientes en los que se realizaba la prueba de la bipedestación bajo tratamiento con BB.

3.- DISTRIBUCIÓN Y SIGNIFICADO DEL INTERVALO QT EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

El SQTl es la descripción fenotípica de un conjunto de alteraciones que producen una prolongación del intervalo QT en el ECG, el cual se asocia a un riesgo incrementado de arritmias potencialmente mortales. El SQTl puede ser una entidad congénita, o adquirida como consecuencia del tratamiento con diversos fármacos, de alteraciones metabólicas o de bradiarritmias. Varios estudios han mostrado que la presencia de un intervalo QT prolongado, es un hallazgo frecuente en los pacientes con MCH (239;240). Sin embargo, el

papel del intervalo QTc prolongado como predictor de eventos arrítmicos en los pacientes con MCH, no es bien conocido y debe ser considerado con cautela.

En el presente trabajo, se emplean dos límites diferentes de intervalo QTc para clasificar los pacientes con MCH en pacientes con QTc prolongado o no prolongado. Por un lado, utilizamos el valor sugerido en la últimas recomendaciones de la AHA/ACCF/HRS publicadas en 2009 para la estandarización e interpretación del ECG, que establece el límite en 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres (41;42). En segundo lugar, tras observar un marcado desplazamiento a la derecha de la curva de distribución del intervalo QTc en la población de pacientes con MCH en comparación con la distribución del intervalo QTc en los individuos sanos (42), establecimos una segunda clasificación poniendo el límite de QTc en 480ms, con la finalidad de comparar al mismo tiempo si nuestros datos eran consistentes con los descritos en estudios previos (240). Así pues, de forma análoga a los datos descritos anteriormente por *Johnson et al* (240), el 35.6% de los pacientes con MCH estudiados mostraron un QTc > 450 ms (460 para las mujeres) y el 10.3% del total presentaron un QTc > 480 ms.

El intervalo QT incluye la duración del QRS, de tal manera que se requiere la substracción del QRS de la duración total del intervalo QT para estimar la duración de la repolarización de forma independiente de la despolarización (309). En el presente estudio observamos que los pacientes con MCH mostraban un incremento de la duración de la despolarización evaluada mediante la duración del intervalo QRS, en comparación con la población de individuos sanos (42). Sin embargo, hubo una correlación independiente entre ambos intervalos JTc y QRS, con el intervalo QTc. Aunque varios mecanismos como el desbalance del equilibrio simpático/parasimpático, la hiperreactividad adrenérgica, la fibrosis y la isquemia se han relacionado con la prolongación del intervalo QT en la MCH, la hipertrofia miocárdica ha sido postulada como el principal mecanismo responsable (244;310). En este contexto, nuestro estudio también demostró una correlación positiva entre el intervalo QTc y el GPMVI, así como una alta prevalencia de fibrosis en los pacientes con un QT > 480 ms.

En este estudio observamos, que un valor de QTc > 480 ms se asociaba a la presencia de parámetros de severidad clínicos y ecocardiográficos en los pacientes con MCH. Sin embargo, el punto de corte utilizado para la población general no era útil para identificar aquellos pacientes con una manifestación más severa de la enfermedad. En concordancia con los hallazgos descritos por *Johnson et al* (240), observamos que un valor de QTc > 480 ms se relacionaba con una peor clase funcional de la NYHA al diagnóstico y con un mayor grado de obstrucción del TSVI en la ecocardiografía. Además, nuestro trabajo añade que los pacientes con QTc > 480 ms estaban más frecuentemente sintomáticos, no observándose diferencias significativas cuando se clasificaba a los pacientes en función del

punto de corte de 450 ms (46 ms para las mujeres). Por otro lado, los pacientes del grupo II y B tenían FA más frecuentemente que los grupos I y A respectivamente, sin mostrar un incremento significativo del tamaño de la AI. En este contexto, tras estratificar por el tamaño de la AI, los pacientes con AI > 45 mm y QTc > 480 ms, mostraron una mayor prevalencia de FA que los que tenían una AI > 45 mm y un QTc < 480ms. Este hallazgo es concordante con un estudio reciente que describió un incremento del riesgo de incidencia de FA en individuos con QT prolongado (311), sugiriendo sus autores que la prolongación del intervalo QT podría ser una manifestación de alteraciones en la refractariedad de forma paralela en aurícula y ventrículo.

Estudios previos han demostrado que la fibrosis miocárdica es común en los pacientes con MCH tanto sintomáticos como asintomáticos (312;313). En este sentido, más de la mitad de los pacientes que se sometieron a RMN cardiaca en nuestro estudio presentaron fibrosis. Además, aunque observamos que los pacientes con QTc > 480 ms mostraron más frecuentemente RTG, son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes con MCH sometidos a evaluación con RMN cardiaca, para establecer si existe un papel independiente del QTc y el GPMVI en la presencia de fibrosis. Por otro lado, todos los pacientes con MCH que presentaron TVNS en los registros del DAI, mostraron fibrosis en la RMN. Este hallazgo corrobora la evidencia previa existente de la alta probabilidad de arritmias ventriculares en pacientes con MCH y RTG positivo (314-318). Sin embargo, no se encontró asociación entre la prolongación del intervalo QTc y la presencia arritmias ventriculares en los registros de DAI, datos consistentes con estudios previos donde el QTc y la dispersión del QTc no fueron predictores de MS o terapias apropiadas del DAI (317;319).

En este trabajo observamos que los pacientes en los que se implantaba DAI en prevención primaria mostraban una tasa ligeramente mayor de terapias apropiadas de DAI que la recogida en estudios previos (320-322). Sin embargo, no documentamos diferencias en la presencia de TVNS (323) o terapias apropiadas de DAI entre los diferentes grupos de QTc. Además, la presencia de un intervalo QT prolongado no se asoció con un incremento de mortalidad o de la tasa de eventos clínicos adversos en el seguimiento en el grupo de pacientes evaluados. No obstante, son necesarios estudios con periodos de seguimiento más prolongados y mayor número de pacientes que constaten estos datos.

Finalmente, los pacientes con MCH en los que fue posible determinar el genotipo, mostraron un QTc medio significativamente más prolongado que aquellos en los que no se logró identificar una mutación responsable, y aunque la tendencia de los valores de QTc fue similar cuando se estratificó por grosor parietal, las diferencias no lograron la significación estadística. En este contexto, varios autores han descrito previamente que individuos genéticamente afectados sin HVI pueden presentar prolongación del intervalo

QT (244;245). Por otro lado, *Mayet et al* (324) observaron que la HVI que ocurría como consecuencia de del entrenamiento deportivo no se asociaba a prolongación del intervalo QTc, y posteriormente *Jouven et al* (244) mostraron que la relación entre el intervalo QTc y el grado de HVI era diferente según el gen mutado. Una posible explicación para este hallazgo podría ser que las mutaciones en los genes que codifican proteínas sarcoméricas podrían influir en los genes que codifican para las subunidades de canales iónicos pudiendo prolongar el intervalo QTc de forma independientemente al grado de hipertrofia miocárdica (244). Sin embargo, son necesarios estudios genéticos más extensos, que incluyan mayor número de genes, para poder establecer conclusiones sobre la relación entre el genotipo de MCH y el intervalo QT.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONS:

1. Family study is essential in the evaluation of patients with long QT syndrome (LQTS). Genetic screening to family members if a disease-causing mutation has been identified in the index case or provocative test with epinephrine if no mutation has been demonstrated, are fundamental to detect patients with concealed LQTS.
2. The *KCNH2*-H562R missense mutation was associated to LQTS in the large family studied. The phenotype of this mutation is heterogeneous and variable, and its localization at the pore region of the channel, confers to carriers a high risk of arrhythmic events.
3. There is an abnormal QTc adaptation to the sudden heart rate change provoked by standing in LQTS patients. Both the QTc interval after the standing and the QTc interval change from baseline showed high sensitivity and specificity for the identification of LQTS patients.
4. Typical ST-T-wave LQTS patterns appeared or increased after the standing in the LQTS population studied.
5. Beta-adrenergic blockade suppressed the abnormal response to standing that LQTS patients showed before treatment, being the “standing test” a potential tool for monitoring the effect of beta-blockers therapy in LQTS patients.
6. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients have an increased QTc interval compared to overall healthy adults. The limit of 480ms for the QTc, and not the cutoff established for individuals without structural disease, was associated with more severe structural involvement and worse functional class.
7. Finally, a prolonged QTc interval was not related with higher prevalence of non-sustained ventricular tachycardia, implantable cardiac defibrillator therapies or adverse clinical outcomes in the HCM population studied.

REFERENCIAS

1. 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 Jul;54(1):59-68.
2. Meissner FL. Taubtummheit und Taubstummenbildung. Leipzig and Heidelberg, Winter, 1856, pp. 119-120. 2014.
3. Morquio L. Sur une meladie infantile et familiale caracterisée par des modifications permanentes du pouls, des ataques epileptiformes et al norte subite. *Arch Med Enf* 1901: 4: 467-475. 2014.
4. Latham AD, Munro TA. Familial myoclonous epilepsy associated with deaf-mutism in a family showing other psychobiological abnormalities. *Ann Eugen Lond* 1937;8:166-175. 2014.
5. Herrlin KM, Möller T. A case of cardiac syncope. *Acta Paediatrica* 1953;42:391. 2014.
6. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Arritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr (Bologna)*. 1963 Sep;45:656-83. 2014.
7. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964 Apr;54:103-6. 2014.
8. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res*. 1966 Apr;18(4):416-28. 2014.
9. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971 Oct 14;285(16):903-4.
10. 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 Jan;89(1):45-50.
11. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976 Jun;37(7):1034-40.
12. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985 Jan;71(1):17-21.
13. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993 Aug;88(2):782-4.
14. Keating M, Dunn C, Atkinson D, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Consistent linkage of the long-QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1991 Dec;49(6):1335-9.
15. 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 Mar 10;80(5):795-803.

16. 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 Sep;4(9):1603-7.
17. 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 May 8;348(19):1866-74.
18. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010 Sep 28;122(13):1272-82.
19. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Monnig G, Loh P, Wedekind H, et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Oct;14(10):1027-33.
20. Martin CA, Matthews GD, Huang CL. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart* 2012 Apr;98(7):536-43.
21. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000 Aug;47(2):219-33.
22. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol Sci* 2003 Dec;24(12):619-25.
23. 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 Nov 27;134(47-48):685-94.
24. CredibleMeds [homepage on the Internet]. Arizona: The partner; c2013 [update 2013 Aug 20; cited 2013 Aug 22]. Composite List of All QT Drugs and the List of Drugs to Avoid for Patients with Congenital LQTS; [about 2 screens]. Available from: <http://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs/>. 2014.
25. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004 Mar 4;350(10):1013-22.
26. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Apr;15(4):475-95.
27. 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 Jan 1;61(1):83-7.
28. 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 Sep;27(17):2074-80.

29. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Mar;17(3):333-6.
30. Martin AB, Perry JC, Robinson JL, Zareba W, Moss AJ, Garson A, Jr. Calculation of QTc duration and variability in the presence of sinus arrhythmia. *Am J Cardiol* 1995 May 1;75(14):950-2.
31. Vincent GM, Richard J. Calculation of the QTc interval during sinus arrhythmia in patients suspected to have long QT syndrome. *Circulation*. 2001;104(II):690-691. 2014.
32. Bazett HC. An analysis of the time relationship of the electrocardiogram. *Heart*. 1920; 7: 353-370. 2014.
33. 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 Jun;2(6):569-74.
34. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003 Oct;8(4):343-51.
35. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007 May 22;115(20):2613-20.
36. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med* 2009 Sep;43(9):657-62.
37. Vetter VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation* 2007 May 22;115(20):2595-8.
38. Levine E, Rosero SZ, Budzikowski AS, Moss AJ, Zareba W, Daubert JP. Congenital long QT syndrome: considerations for primary care physicians. *Cleve Clin J Med* 2008 Aug;75(8):591-600.
39. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, Behr E, Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J* 2007 Dec;28(23):2944-9.
40. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Mar;26(5):516-24.
41. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International

- Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009 Mar 17;53(11):982-91.
42. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol* 2007 Jul;40(3):228-34.
 43. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013 Dec;10(12):1932-63.
 44. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009 Nov 3;120(18):1761-7.
 45. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. [Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Jul;60(7):739-52.
 46. Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2009 May;6(5):337-48.
 47. Jalife J, Delmar M, Anumonwo J, Berenfeld O, Kalifa J. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*. In: editors. 2nd edition. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. 2014.
 48. McCrossan ZA, Abbott GW. The MinK-related peptides. *Neuropharmacology* 2004 Nov;47(6):787-821.
 49. Abbott GW, Goldstein SA. Potassium channel subunits encoded by the KCNE gene family: physiology and pathophysiology of the MinK-related peptides (MiRPs). *Mol Interv* 2001 Jun;1(2):95-107.
 50. Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science* 2002 Jan 18;295(5554):496-9.
 51. Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000 Nov;28(2):365-8.
 52. Gellens ME, George AL, Jr., Chen LQ, Chahine M, Horn R, Barchi RL, et al. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jan 15;89(2):554-8.
 53. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Canizales-Quinteros S, Hernandez-Cruz A, Tusie-Luna MT. [New perspectives in long QT syndrome]. *Rev Invest Clin* 2007 Jan;59(1):57-72.

54. Ko SH, Lenkowski PW, Lee HC, Mounsey JP, Patel MK. Modulation of Na(v)1.5 by beta1-- and beta3-subunit co-expression in mammalian cells. *Pflugers Arch* 2005 Jan;449(4):403-12.
55. Maier SK, Westenbroek RE, McCormick KA, Curtis R, Scheuer T, Catterall WA. Distinct subcellular localization of different sodium channel alpha and beta subunits in single ventricular myocytes from mouse heart. *Circulation* 2004 Mar 23;109(11):1421-7.
56. Wollner DA, Messner DJ, Catterall WA. Beta 2 subunits of sodium channels from vertebrate brain. Studies with subunit-specific antibodies. *J Biol Chem* 1987 Oct 25;262(30):14709-15.
57. Isom LL, Ragsdale DS, De Jongh KS, Westenbroek RE, Reber BF, Scheuer T, et al. Structure and function of the beta 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif. *Cell* 1995 Nov 3;83(3):433-42.
58. Morgan K, Stevens EB, Shah B, Cox PJ, Dixon AK, Lee K, et al. beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Feb 29;97(5):2308-13.
59. Yu FH, Westenbroek RE, Silos-Santiago I, McCormick KA, Lawson D, Ge P, et al. Sodium channel beta4, a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to beta2. *J Neurosci* 2003 Aug 20;23(20):7577-85.
60. The gene connection for the heart. Genetic mutations and inherited arrhythmias [Página principal en internet]. Italia: Fondazione Salvatore Maugeri; c2010 [actualizado 22 Dic 2010 citado 14 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fsm.it/cardmoc/>. 2014.
61. Zhang T, Moss A, Cong P, Pan M, Chang B, Zheng L et al. LQTS gene LOVD database. *Hum Mutat.* 2010 Nov;31(11):E1801-10. 2014.
62. Pan M, Cong P, Wang Y, Lin C, Yuan Y, Dong J et al. Novel LOVD databases for hereditary breast cancer and colorectal cancer genes in the Chinese population. *Hum Mutat.* 2011 Dec;32(12):1335-40. 2014.
63. Human variome project in China [Página principal en internet]. China: Zhejiang University Center for Genetic and Genomic Medicine; c2012 [actualizado 13 Abr 2014 citado 14 Abr 2014]. LOVD-Database [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.genomed.org/LOVD/introduction.php>. 2014.
64. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Página principal en internet]. Cardiff: The Human Gene Mutation Database (HGMD®); c2013 [actualizado 13 Abr 2014 citado 14 Abr 2014]. Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/oth_mut.html. 2014.
65. Schulze-Bahr E. Long QT Syndromes: Genetic Basis. In: Priori SG, Thakur RK, Natale A, editors. *Cardiac electrophysiology clinics*. Philadelphia: Saunders; 2012. p.1-16. 2012.
66. Imboden M, Swan H, Denjoy I, van Langen IM, Latinen-Forsblom PJ, Napolitano C, et al. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2006 Dec 28;355(26):2744-51.

67. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De FM, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation* 1998 Jun 23;97(24):2420-5.
68. Larsen LA, Fosdal I, Andersen PS, Kanters JK, Vuust J, Wettrell G, et al. Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur J Hum Genet* 1999 Sep;7(6):724-8.
69. Rossenbacker T, Priori SG. [New insights into the long-QT syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Jul;60(7):675-82.
70. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011 Aug;8(8):1308-39.
71. 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 May;2(5):507-17.
72. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm* 2009 Sep;6(9):1297-303.
73. Murray A, Donger C, Fenske C, Spillman I, Richard P, Dong YB, et al. Splicing mutations in KCNQ1: a mutation hot spot at codon 344 that produces in frame transcripts. *Circulation* 1999 Sep 7;100(10):1077-84.
74. Napolitano C, Priori S, Schwartz PJ. Identification of a mutational hot spot in HERG-related long QT syndrome (LQT2): phenotypic implications. *Circulation*. 1997;96 Suppl I:212. 2014.
75. 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 Dec 21;294(23):2975-80.
76. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases?: the intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Oct;14(10):1120-1.
77. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation* 2004 Apr 20;109(15):1834-41.
78. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 Feb;2(1):6-15.
79. 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 Jan 2;103(1):89-95.

80. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 1999 Nov;74(11):1088-94.
81. Zareba W. Genotype-specific ECG patterns in long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2006 Oct;39(4 Suppl):S101-S106.
82. 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 Dec 5;102(23):2849-55.
83. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995 Apr 21;81(2):299-307.
84. 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 May;1(1):60-4.
85. 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 Jul 19;46(2):331-7.
86. 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 Nov;17(3):338-40.
87. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996 Nov 7;384(6604):80-3.
88. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. K(V)LQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. *Nature* 1996 Nov 7;384(6604):78-80.
89. Ohno S, Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Makiyama T, Itoh H, et al. N- and C-terminal KCNE1 mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2007 Mar;4(3):332-40.
90. Wu DM, Lai LP, Zhang M, Wang HL, Jiang M, Liu XS, et al. Characterization of an LQT5-related mutation in KCNE1, Y81C: implications for a role of KCNE1 cytoplasmic domain in IKs channel function. *Heart Rhythm* 2006 Sep;3(9):1031-40.
91. 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 Apr 16;97(2):175-87.
92. Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Sep 12;97(19):10613-8.

93. Cui J, Kagan A, Qin D, Mathew J, Melman YF, McDonald TV. Analysis of the cyclic nucleotide binding domain of the HERG potassium channel and interactions with KCNE2. *J Biol Chem* 2001 May 18;276(20):17244-51.
94. Isbrandt D, Friederich P, Solth A, Haverkamp W, Ebner A, Borggrefe M, et al. Identification and functional characterization of a novel KCNE2 (MiRP1) mutation that alters HERG channel kinetics. *J Mol Med (Berl)* 2002 Aug;80(8):524-32.
95. Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Dec 26;104(52):20990-5.
96. Kurokawa J, Motoike HK, Rao J, Kass RS. Regulatory actions of the A-kinase anchoring protein Yotiao on a heart potassium channel downstream of PKA phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Nov 16;101(46):16374-8.
97. Yang Y, Yang Y, Liang B, Liu J, Li J, Grunnet M, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *Am J Hum Genet* 2010 Jun 11;86(6):872-80.
98. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+) channel proteins. *Nature* 1995 Mar 9;374(6518):135-41.
99. Cronk LB, Ye B, Kaku T, Tester DJ, Vatta M, Makielski JC, et al. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm* 2007 Feb;4(2):161-6.
100. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006 Nov 14;114(20):2104-12.
101. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007 Jul 10;116(2):134-42.
102. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Jul 8;105(27):9355-60.
103. Wu G, Ai T, Kim JJ, Mohapatra B, Xi Y, Li Z, et al. alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008 Aug;1(3):193-201.
104. Sherman J, Tester DJ, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects. *Heart Rhythm* 2005 Nov;2(11):1218-23.
105. Mohler PJ, Le SS, Denjoy I, Lowe JS, Guicheney P, Caron L, et al. Defining the cellular phenotype of "ankyrin-B syndrome" variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):432-41.

106. Mohler PJ, Davis JQ, Bennett V. Ankyrin-B coordinates the Na/K ATPase, Na/Ca exchanger, and InsP3 receptor in a cardiac T-tubule/SR microdomain. *PLoS Biol* 2005 Dec;3(12):e423.
107. 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 U S A* 2004 Jun 15;101(24):9137-42.
108. Mohler PJ, Bennett V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Curr Opin Cardiol* 2005 May;20(3):189-93.
109. Mohler PJ, Le SS, Denjoy I, Lowe JS, Guicheney P, Caron L, et al. Defining the cellular phenotype of "ankyrin-B syndrome" variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):432-41.
110. 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 Feb;15(2):186-9.
111. Chen Q, Zhang D, Gingell RL, Moss AJ, Napolitano C, Priori SG, et al. Homozygous deletion in KVLQT1 associated with Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Circulation* 1999 Mar 16;99(10):1344-7.
112. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet* 1997 Nov;17(3):267-8.
113. Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JF, Bathen J, et al. IsK and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 1997 Nov;6(12):2179-85.
114. 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 Feb 14;113(6):783-90.
115. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W, McNitt S, Robinson JL, Qi M, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Nov;17(11):1161-8.
116. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971 Sep;60(5):559-64.
117. 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 Mar;35(3):326-30.
118. 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 May 18;105(4):511-9.

119. 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 Feb 15;140(4):312-21.
120. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL, Jr., Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002 Sep;71(3):663-8.
121. Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilsland LG, Weber A, et al. Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology* 2005 Oct 11;65(7):1083-9.
122. Yoon G, Quitania L, Kramer JH, Fu YH, Miller BL, Ptacek LJ. Andersen-Tawil syndrome: definition of a neurocognitive phenotype. *Neurology* 2006 Jun 13;66(11):1703-10.
123. 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 May 31;111(21):2720-6.
124. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002 Aug;110(3):381-8.
125. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dharmoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005 Apr 15;96(7):800-7.
126. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, et al. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res* 2012 Mar 15;93(4):666-73.
127. Xia M, Jin Q, Bendahhou S, He Y, Larroque MM, Chen Y, et al. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Jul 15;332(4):1012-9.
128. 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 Oct 1;119(1):19-31.
129. Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, Keating M. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. *J Am Coll Cardiol* 1995 Jan;25(1):59-64.
130. Gillis J, Burashnikov E, Antzelevitch C, Blaser S, Gross G, Turner L, et al. Long QT, syndactyly, joint contractures, stroke and novel CACNA1C mutation: expanding the spectrum of Timothy syndrome. *Am J Med Genet A* 2012 Jan;158A(1):182-7.
131. Krause U, Gravenhorst V, Kriebel T, Ruschewski W, Paul T. A rare association of long QT syndrome and syndactyly: Timothy syndrome (LQT 8). *Clin Res Cardiol* 2011 Dec;100(12):1123-7.

132. 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 U S A* 2005 Jun 7;102(23):8089-96.
133. Dumaine R, Antzelevitch C. Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002 Jan;17(1):36-42.
134. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview. *Heart Rhythm* 2007 Jul;4(7):964-72.
135. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002 Jan;17(1):43-51.
136. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview. *Heart Rhythm* 2007 Jul;4(7):964-72.
137. Antzelevitch C, Sicouri S. Mechanisms Underlying Arrhythmogenesis in Long QT Syndrome. In: Priori SG, Thakur RK, Natale A, editors. *Cardiac electrophysiology clinics*. Philadelphia: Saunders; 2012. p.17-27. 2014.
138. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 Oct;293(4):H2024-H2038.
139. Ali RH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Benhorin J, Vincent GM, et al. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2000 Feb 15;85(4):457-61.
140. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998 Nov 24;98(21):2314-22.
141. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997 Sep 16;96(6):2038-47.
142. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 1;35(3):778-86.
143. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm* 2006 Mar;3(3):328-35.
144. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008 May;5(5):704-9.
145. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, et al. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Apr;20(4):401-7.

146. Shimizu W. Diagnostic Evaluation of Long QT Syndrome. In: Priori SG, Thakur RK, Natale A, editors. *Cardiac electrophysiology clinics*. Philadelphia: Saunders; 2012. p.29-37. 2014.
147. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(40):3109-16.
148. Antzelevitch C, Belardinelli L. The role of sodium channel current in modulating transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 May;17 Suppl 1:S79-S85.
149. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003 Dec;105(6):671-6.
150. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994 Apr;89(4):1681-9.
151. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ. Significance of QT dispersion in the long QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2000 Mar;42(5):345-50.
152. Beinder E, Grancay T, Menendez T, Singer H, Hofbeck M. Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Sep;185(3):743-7.
153. 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 Mar 3;43(5):826-30.
154. Scott WA, Dick M. Two:one atrioventricular block in infants with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1987 Dec 1;60(16):1409-10.
155. Garson A, Jr., Dick M, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993 Jun;87(6):1866-72.
156. Trippel DL, Parsons MK, Gillette PC. Infants with long-QT syndrome and 2:1 atrioventricular block. *Am Heart J* 1995 Nov;130(5):1130-4.
157. Gorgels AP, Al FF, Zaman L, Kantoch MJ, Al HZ. The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 Nov;9(11):1225-32.
158. 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 May;13(5):608-18.
159. Hoorntje T, Alders M, van TP, 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 Sep 21;100(12):1264-7.
160. Piippo K, Laitinen P, Swan H, Toivonen L, Viitasalo M, Pasternack 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 Jun;35(7):1919-25.
161. 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 Jul 20;89(2):E16-E21.
162. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B, Levitas A, Wagshal A, et al. Provocation of sudden heart rate oscillation with adenosine exposes abnormal QT responses in patients with long QT syndrome: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006 Feb;27(4):469-75.
163. 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 May;77(5):413-21.
164. Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002 Jun;23(12):975-83.
165. 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 Mar 21;113(11):1385-92.
166. Khositseth A, Hejlik J, Shen WK, Ackerman MJ. Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2005 Feb;2(2):141-6.
167. Vyas H, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2006 Oct;39(4 Suppl):S107-S113.
168. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 19;41(4):633-42.
169. 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 Sep;1(3):276-83.
170. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991 Nov;14(11 Pt 2):1966-70.
171. Katagiri-Kawade M, Ohe T, Arakaki Y, Kurita T, Shimizu W, Kamiya T, et al. Abnormal response to exercise, face immersion, and isoproterenol in children with the long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995 Dec;18(12 Pt 1):2128-34.
172. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998 Mar;19(3):508-13.
173. 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 Sep;34(3):823-9.
174. Paavonen KJ, Swan H, Piippo K, Hokkanen L, Laitinen P, Viitasalo M, et al. Response of the QT interval to mental and physical stress in types LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome. *Heart* 2001 Jul;86(1):39-44.
175. 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 Feb 18;107(6):838-44.
176. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Apr;3(2):120-5.
177. Chattha IS, Sy RW, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm* 2010 Jul;7(7):906-11.
178. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011 Nov;8(11):1698-704.
179. 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 Dec 15;92(12):3381-6.
180. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Demay L, Richard P, et al. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQ_t2 (HERG) mutations. *Circulation* 2001 Feb 27;103(8):1095-101.
181. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, Vaananen H, Glatter K, Laitinen PJ, et al. Ambulatory electrocardiographic evidence of transmural dispersion of repolarization in patients with long-QT syndrome type 1 and 2. *Circulation* 2002 Nov 5;106(19):2473-8.
182. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, Glatter KA, Vaananen H, Fodstad H, et al. Ratio of late to early T-wave peak amplitude in 24-h electrocardiographic recordings as indicator of symptom history in patients with long-QT Syndrome types 1 and 2. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 3;47(1):112-20.
183. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010 May 4;55(18):1955-61.
184. Adler A, van der Werf C, Postema PG, Rosso R, Bhuiyan ZA, Kalman JM, et al. The phenomenon of "QT stunning": the abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2012 Jun;9(6):901-8.
185. 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 Jun 9;97(22):2237-44.
186. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991 Sep;84(3):1136-44.
187. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008 Apr 29;117(17):2184-91.
188. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, et al. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011 Feb 22;57(8):941-50.
189. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010 Feb 23;55(8):783-8.
190. 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 Sep 15;292(11):1341-4.
191. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQT3 patients need an ICD: true or false? *Heart Rhythm* 2009 Jan;6(1):113-20.
192. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, Schwartz PJ, McNitt S, Ouellet G, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol* 2009 Aug 25;54(9):832-7.
193. Kaufman ES. Arrhythmic risk in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2011 Nov;44(6):645-9.
194. Surawicz B, Parikh SR. Differences between ventricular repolarization in men and women: description, mechanism and implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003 Oct;8(4):333-40.
195. Rivero A, Curtis AB. Sex differences in arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 2010 Jan;25(1):8-15.
196. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007 Mar 13;49(10):1092-8.
197. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan 23;49(3):329-37.
198. 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 Oct 1;339(14):960-5.
199. Barsheshet A, Goldenberg I, Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events:

- implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012 Apr 24;125(16):1988-96.
200. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jul 7;44(1):117-25.
201. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007 May 15;115(19):2481-9.
202. Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, et al. The common long-QT syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation* 2007 Nov 20;116(21):2366-75.
203. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009 Nov 24;54(22):2052-62.
204. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman 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 Feb 19;105(7):794-9.
205. Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011 Oct;8(10):1537-43.
206. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010 Oct;7(10):1411-8.
207. Johnson JN, Ackerman MJ. Competitive sports participation in athletes with congenital long QT syndrome. *JAMA* 2012 Aug 22;308(8):764-5.
208. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006 Jan;259(1):39-47.
209. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006 Sep 13;296(10):1249-54.
210. 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 Jun 19;39(12):1984-91.
211. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004 Sep;25(5):459-65.

212. 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 Dec 14;100(24):2431-6.
213. 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 Feb 15;101(6):616-23.
214. 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(1):38-40.
215. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009 Jan 20;119(2):215-21.
216. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 13;60(20):2092-9.
217. Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Bevilacqua LM, Berul CI. Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart disease and pediatrics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Jan;15(1):72-6.
218. 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 Apr;14(4):337-41.
219. Horner JM, Kinoshita M, Webster TL, Haglund CM, Friedman PA, Ackerman MJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single-center experience. *Heart Rhythm* 2010 Nov;7(11):1616-22.
220. Kaufman ES, McNitt S, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, et al. Risk of death in the long QT syndrome when a sibling has died. *Heart Rhythm* 2008 Jun;5(6):831-6.
221. 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 Aug;84(2):503-11.
222. Ouriel K, Moss AJ. Long QT syndrome: an indication for cervicothoracic sympathectomy. *Cardiovasc Surg* 1995 Oct;3(5):475-8.
223. Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm* 2010 Aug;7(8):1161-5.
224. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm* 2009 Jun;6(6):752-9.

225. Olde Nordkamp LR, Driessen AH, Odero A, Blom NA, Koolbergen DR, Schwartz PJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J* 2014 Apr;22(4):160-6.
226. 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 Apr 20;109(15):1826-33.
227. Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 May;11(5):593-600.
228. 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 Oct;84(4):1524-9.
229. 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 Nov;25(11):1612-5.
230. Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, et al. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005 Oct;10(4 Suppl):59-66.
231. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Dec;19(12):1289-93.
232. 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 Apr 11;101(14):1698-706.
233. Schulze-Bahr E, Fenge H, Etzrodt 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 Jan;90(1):13-6.
234. Kehl HG, Haverkamp W, Rellensmann G, Yelbuz TM, Krasemann 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 May 11;109(18):e205-e206.
235. 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 Apr 28;97(16):1581-8.
236. 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 Nov 19;42(10):1777-82.
237. Khan IA, Gowda RM. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2004 May;95(1):1-6.

238. Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009 Feb 10;119(5):663-70.
239. Fei L, Slade AK, Grace AA, Malik M, Camm AJ, McKenna WJ. Ambulatory assessment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effect of low dose amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994 Nov;17(11 Pt 2):2222-7.
240. Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011 May;32(9):1114-20.
241. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011 Dec 13;58(25):e212-e260.
242. US National Library of Medicine National Institutes of Health [Página principal en internet]. c2013. [actualizado 18 May 2014; citado 25 May 2014] Genbank [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
243. Romhilt DW, Estes EH, Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968 Jun;75(6):752-8.
244. Jouven X, Hagege A, Charron P, Carrier L, Dubourg O, Langlard JM, et al. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2002 Aug;88(2):153-7.
245. Uchiyama K, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Sakamoto Y, Sakata K, et al. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009 Jan;14(1):65-71.
246. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992 Jan;19(1):91-9.
247. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988 Sep;44(3):837-45.
248. Ruan Y, Theilade J, Memmi M, Giuli LD, Rizzi N, Cruz FE et al. KCNJ2 mutations in patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia gene screening [abstract]. *Circulation*.2007;116:II_492.

249. Ruan Y, Boveri L, Rossenbacker T, Bloise R, Cruz FE, Napolitano C et al. Arrhythmogenesis In Mutant KCNJ2 Associated Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia [abstract]. *Circulation*. 2008;118:S_525.
250. Rossenbacker T, Bloise R, De Giuli L, Raytcheva-Buono E, Theilade J, Keegan R et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Genetics, Natural History and Response to Therapy [abstract]. *Circulation*, Oct 2007; 116: II_179.
251. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat* 2009 Nov;30(11):1486-511.
252. Chouabe C, Neyroud N, Richard P, Denjoy I, Hainque B, Romey G, et al. Novel mutations in KvLQT1 that affect I_{ks} activation through interactions with I_{sk}. *Cardiovasc Res* 2000 Mar;45(4):971-80.
253. IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Cardiovascular Genetics Program New York University. The gene connection for the heart [Página principal en internet].c 2010 [actualizado 12 Dic 2010; citado 25 May 2014]. The Long QT syndrome; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.fsm.it/cardmoc/>
254. Allegue C, Gil R, Blanco-Verea A, Santori M, Rodriguez-Calvo M, Concheiro L, et al. Prevalence of HCM and long QT syndrome mutations in young sudden cardiac death-related cases. *Int J Legal Med* 2011 Jul;125(4):565-72.
255. Zaklyazminskaya E, Polyakov A. Severe LQTS in a patient heterozygous for compound mutations in KCNQ1. *Printemps de la Cardiologie*; 2008 May 28-31; Montpellier, France..
256. Tinel N, Diochot S, Borsotto M, Lazdunski M, Barhanin J. KCNE2 confers background current characteristics to the cardiac KCNQ1 potassium channel. *EMBO J* 2000 Dec 1;19(23):6326-30.
257. Mazhari R, Greenstein JL, Winslow RL, Marban E, Nuss HB. Molecular interactions between two long-QT syndrome gene products, HERG and KCNE2, rationalized by in vitro and in silico analysis. *Circ Res* 2001 Jul 6;89(1):33-8.
258. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 2004 Mar;82(3):182-8.
259. Millat G, Chevalier P, Restier-Miron L, Da Costa A, Bouvagnet P, Kugener B et al. Spectrum of pathogenic mutations and associated polymorphisms in a cohort of 44 unrelated patients with long QT syndrome. *Clin Genet* 2006;70(3):214-27.
260. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, et al. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2010;7(2):199-205.
261. Tomaselli GF. Cardiac I(to), KCNE2, and Brugada syndrome: promiscuous subunit interactions, or what happens in HEK cells stays in HEK cells? *Heart Rhythm* 2010;7(2):206-7.

262. Abbott GW, Ramesh B, Srani SK. Secondary structure of the MiRP1 (KCNE2) potassium channel ancillary subunit. *Protein Pept Lett* 2008;15(1):63-75.
263. Abbott GW, Goldstein SA. A superfamily of small potassium channel subunits: form and function of the MinK-related peptides (MiRPs). *Q Rev Biophys* 1998 Nov;31(4):357-98.
264. Toyoda F, Ueyama H, Ding WG, Matsuura H. Modulation of functional properties of KCNQ1 channel by association of KCNE1 and KCNE2. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 Jun 9;344(3):814-20.
265. Liu XS, Zhang M, Jiang M, Wu DM, Tseng GN. Probing the interaction between KCNE2 and KCNQ1 in their transmembrane regions. *J Membr Biol* 2007 Apr;216(2-3):117-27.
266. McCrossan ZA, Roepke TK, Lewis A, Panaghie G, Abbott GW. Regulation of the Kv2.1 potassium channel by MinK and MiRP1. *J Membr Biol* 2009 Mar;228(1):1-14.
267. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003 Nov;24(21):1965-91.
268. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011 Dec 13;58(25):e212-e260.
269. 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 Sep 17;327(12):846-52.
270. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999 Feb 2;99(4):529-33.
271. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975 Mar;89(3):378-90.
272. Sanguinetti MC. HERG1 channelopathies. *Pflugers Arch* 2010 Jul;460(2):265-76.
273. Sharma D, Glatter KA, Timofeyev V, Tuteja D, Zhang Z, Rodriguez J, et al. Characterization of a KCNQ1/KVLQT1 polymorphism in Asian families with LQT2: implications for genetic testing. *J Mol Cell Cardiol* 2004 Jul;37(1):79-89.

274. Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, Harris-Kerr C, Pungliya MS, Alders M, et al. Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation* 2009 Nov 3;120(18):1752-60.
275. Monserrat L, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Gimeno-Blanes JR. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. *Cardiogenetics* 2011; 1 (8): 30-36. 2014.
276. Andreasen C, Nielsen JB, Refsgaard L, Holst AG, Christensen AH, Andreasen L, et al. New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2013 Sep;21(9):918-28.
277. Benhorin J, Moss AJ, Bak M, Zareba W, Kaufman ES, Kerem B, et al. Variable expression of long QT syndrome among gene carriers from families with five different HERG mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002 Jan;7(1):40-6.
278. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ, et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jul 2;42(1):103-9.
279. Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, et al. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation* 2006 Nov 14;114(20):2096-103.
280. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Robinson JL, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm* 2010 Dec;7(12):1797-805.
281. Gimeno JR, Oliva MJ, Lacunza J, Alberola AG, Sabater M, Martinez-Sanchez J, et al. Characteristics of sudden death in inherited heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2010 Mar;63(3):268-76.
282. Sato A, Chinushi M, Suzuki H, Numano F, Hanyu T, Iijima K, et al. Long QT syndrome with nocturnal cardiac events caused by a KCNH2 missense mutation (G604S). *Intern Med* 2012;51(14):1857-60.
283. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993 Feb 4;328(5):303-7.
284. Warmke JW, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 Apr 12;91(8):3438-42.
285. Omichi C, Momose Y, Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia* 2010 Feb;51(2):289-92.
286. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009 Jan 20;72(3):224-31.
287. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T. Phenytoin and phenobarbital inhibit human HERG potassium channels. *Epilepsy Res* 2003 Jun;55(1-2):147-57.

288. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996 Sep 1;94(5):1018-22.
289. Shimizu W, Aiba T, Antzelevitch C. Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Curr Pharm Des* 2005;11(12):1561-72.
290. Vallejo N, Rodríguez D, Sánchez A, Tornos MP, Ribera E, Soler J. Ventricular Tachycardia and Long QT Associated with Clarithromycin Administration in a Patient with HIV Infection. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (8): 878-881. 2014.
291. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995 May 1;122(9):701-14.
292. Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS. Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. *Clin Infect Dis* 1994 Jun;18(6):995-8.
293. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Oct;44(10):2630-7.
294. Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998 Apr;104(4):395-6.
295. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 Sep 5;114(10):e385-e484.
296. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 Dec;295(6):H2356-H2363.
297. Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 1988 Jan;22(1):67-72.
298. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Schaefer J. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest* 1988 Sep;82(3):972-9.
299. Browne E, Zipes D, Heger J, Prystowsky E. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982;50:1099-103. 2014.

300. Antzelevitch C. Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002 Aug;23(16):1246-52.
301. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011 Dec;4(6):958-64.
302. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2929-34.
303. Dausse E, Berthet M, Denjoy I, Andre-Fouet X, Cruaud C, Bennaceur M, et al. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 1996 Aug;28(8):1609-15.
304. Linker NJ, Camm AJ, Ward DE. Dynamics of ventricular repolarisation in the congenital long QT syndromes. *Br Heart J* 1991 Sep;66(3):230-7.
305. Stramba-Badiale M, Goulene K, Schwartz PJ. Effects of beta-adrenergic blockade on dispersion of ventricular repolarization in newborn infants with prolonged QT interval. *Am Heart J* 1997 Sep;134(3):406-10.
306. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R, Wang J, et al. Effect of change in posture and exercise on repolarization in patients with long QT syndrome with HERG channel mutations. *Can J Cardiol* 2005 Jan;21(1):33-8.
307. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Kawade M, Arakaki Y, Aihara N, et al. Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995 Nov 1;26(5):1299-309.
308. Shimizu W, Kamakura S, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Shimomura K. Influence of epinephrine, propranolol, and atrial pacing on spatial distribution of recovery time measured by body surface mapping in congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997 Oct;8(10):1102-14.
309. Surawicz B, Knochel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984 Aug;4(2):398-413.
310. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001 Feb 10;357(9254):420-4.
311. Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, Dewland TA, Heckbert SR, Vittinghoff E, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013 Oct;10(10):1562-8.
312. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 18;40(12):2156-64.

313. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jul 14;54(3):242-9.
314. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010 Jan;3(1):51-8.
315. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buross JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008 Apr 8;51(14):1369-74.
316. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Dahl CP, Leren TP, et al. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2013 Sep;15(9):1319-27.
317. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010 Sep 7;56(11):867-74.
318. Ismail TF, Prasad SK, Pennell DJ. Prognostic importance of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiomyopathy. *Heart* 2012 Mar;98(6):438-42.
319. Maron BJ, Leyhe MJ, III, Casey SA, Gohman TE, Lawler CM, Crow RS, et al. Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am J Cardiol* 2001 Jan 1;87(1):114-5, A9.
320. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Oct;19(10):1118-26.
321. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van CJ, Willems R, Jordaens LJ, Theuns DA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J* 2013 Sep;166(3):496-502.
322. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012 Sep 1;5(5):552-9.
323. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005 Mar 1;45(5):697-704.
324. Mayet J, Kanagaratnam P, Shahi M, Senior R, Doherty M, Poulter NR, et al. QT dispersion in athletic left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1999 Apr;137(4 Pt 1):678-81.

ANEXO I: HOJAS INFORMATIVAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO FAMILIAR DE SÍNDROME DEL QT LARGO.

Algunas enfermedades del músculo cardíaco y algunas enfermedades del sistema eléctrico del corazón pueden condicionar la aparición de arritmias malignas en los individuos jóvenes. Entre las enfermedades del sistema eléctrico se encuentran el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo. Hay otras enfermedades del músculo que también pueden causar arritmias malignas como son la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho

El síndrome del QT largo hace referencia a la prolongación anormal del tiempo de recuperación eléctrica del corazón tras cada latido. Es una enfermedad de los canales cardíacos de potasio, que puede aparecer por una mutación espontánea de los genes o bien ser transmitida de forma hereditaria por los padres. Esta enfermedad se reconoce por una alteración en el electrocardiograma, bien espontánea o bien producida por fármacos. Puede permanecer silente y asintomática en la mayoría de los casos. No obstante, algunos de los pacientes que sufren esta enfermedad pueden sufrir arritmias malignas que desemboquen en pérdida de conocimiento e incluso muerte súbita. A veces esta enfermedad afecta a varios individuos en la misma familia. El diagnóstico adecuado es preciso para realizar una correcta valoración del riesgo y comenzar un tratamiento preventivo eficaz.

Un familiar suyo ha sido diagnosticado de síndrome del QT largo. Le ofrecemos la posibilidad de realizar una revisión que consideramos importante no solo para usted, sino también para el resto de su familia. La revisión consistiría en la elaboración de una historia clínica (preguntas sobre sus síntomas y antecedentes clínicos), una exploración física (auscultación, etc), un electrocardiograma y un electrocardiograma de 24 horas de duración (Holter). Es posible que además le aconsejemos la realización de una prueba de esfuerzo o de provocación con un fármaco para desenmascarar alteraciones ocultas en el electrocardiograma. Recogeremos una muestra de sangre para realización de estudios bioquímicos y genéticos sobre esta enfermedad, los datos recogidos serán almacenados en soporte informático y se conservará una muestra de sangre congelada para realizar un posterior análisis.

Para la realización de este estudio necesitaríamos su consentimiento. Agradeceríamos rellenara y firmara este documento. El médico firmante se responsabiliza de la confidencialidad de estos datos y asegura que no serán utilizados con otro objetivo diferente al que le hemos explicado.

ESTUDIO FAMILIAR DE SÍNDROME DE QT LARGO

Yo D./D^a.,
 DNI:, desearía formar parte del estudio de esta enfermedad,
 según las condiciones antes señaladas, y autorizo a los doctores Javier Lacunza Ruiz y
 Juan R Gimeno Blanes para la realización de los análisis y pruebas oportunas.

Fdo:

Fecha:

Fdo: Dr. J. Lacunza
 Dr. J. R. Gimeno
 (médico responsable del estudio)

(POR FAVOR, RELLENE LOS SIGUIENTES DATOS PERSONALES)

Datos personales:

Nombre y apellidos:.....

Dirección:

Fecha de nacimiento:

Peso:

Talla:

Tel.domicilio:Tel. Trabajo:.....Tel. Móvil:.....

Centro de Salud al que pertenece y dirección:

Nombre del medico de cabecera:

Tratamiento que toma en la actualidad.....

.....

ESTUDIO FAMILIAR DE MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad del músculo del corazón que se caracteriza por un aumento del grosor de las paredes del corazón. Miocardiopatía quiere decir enfermedad del miocardio (músculo cardíaco) e hipertrófica se refiere a un aumento de tamaño (grosor). Es una enfermedad que en un alto porcentaje de casos es hereditaria. Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser muy diferentes en miembros de una misma familia. Es posible descubrir la enfermedad en pacientes que no tienen síntomas y evitar la aparición de complicaciones que pueden ser graves.

Usted o un familiar suyo ha sido diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica. Le ofrecemos la posibilidad de realizar una revisión que consideramos importante no solo para usted, sino también para el resto de su familia; ya que en caso de descubrir algún familiar con enfermedad es más importante realizar un seguimiento de sus descendientes y del resto de familiares.

La revisión consistiría en la elaboración de una historia clínica (preguntas sobre sus síntomas y antecedentes clínicos), una exploración física (auscultación, etc), un electrocardiograma y un ecocardiograma. Recogeremos una muestra de sangre para realización de estudios bioquímicos y genéticos sobre esta enfermedad, los datos recogidos serán almacenados en soporte informático y se conservará una muestra de sangre congelada para realizar un posterior análisis.

Para la realización de este estudio necesitaríamos su consentimiento. Agradeceríamos rellenara y firmara este documento. El médico firmante se responsabiliza de la confidencialidad de estos datos y asegura que no serán utilizados con otro objetivo diferente al que le hemos explicado.

Yo D./D^a.,
 DNI:, desearía formar parte del estudio de esta enfermedad, según las condiciones antes señaladas, y autorizo al Dr. de la Morena Valenzuela y al Dr. Juan R Gimeno Blanes para la realización de los análisis y pruebas oportunas.

Fdo:

Fecha:

Fdo: Dr. Juan R. Gimeno Blanes
 (medico responsable del estudio)

(RELLENE LOS DATOS PERSONALES EN EL REVERSO)

Datos personales:

Nombre y apellidos:.....

Dirección:

Fecha de nacimiento:

Peso:

Talla:

Tel.domicilio:Tel. Trabajo:.....Tel. Móvil:.....

Centro de Salud al que pertenece y dirección:

.....

Nombre del medico de cabecera:

Tratamiento que toma en la actualidad.....

.....

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

1.- ARTÍCULOS PUBLICADOS

- **C. Muñoz-Esparza**, E. García-Molina, M. Salar Alcaraz, V. Cabañas-Perianes, P. Peñafiel Verdú, J. José Sánchez Muñoz, J. Martínez Sánchez, A. García Alberola, M. Valdés-Chávarri, J.R. Gimeno Blanes. **Genotype-Phenotype Correlation in a Large Family with Long QT Syndrome Type 2 and KCNH2-H562 Mutation.** *Journal of Atrial Fibrillation.* October 2013, Special Issue. 151
- **C. Muñoz-Esparza**, M. Salar Alcaraz, E. Zorio Grima, P. Peñafiel Verdú, J. José Sánchez Muñoz, A. García Alberola, M. Valdés-Chávarri, J.R. Gimeno Blanes. **The Response of the QT Interval to Standing as a New Diagnostic Tool for Long QT Syndrome.** *Journal of Atrial Fibrillation.* October 2013, Special Issue. 153

2.- ARTÍCULOS EN REVISIÓN

- **C. Muñoz-Esparza**, E. García-Molina, M. Salar-Alcaraz, V. Cabañas-Perianes, J.J. Sánchez Muñoz, P. Peñafiel-Verdú, J. Martínez Sánchez, D. López-Cuenca, M. Valdés Chávarri, A. García Alberola, J.R. Gimeno-Blanes. **Heterogeneous phenotype of Long QT syndrome caused by the KCNH2-H562R mutation: importance of familial genetic testing.** En revisión en la revista: *Canadian Journal of Cardiology*
- **C. Muñoz-Esparza**, V. Cabañas-Perianes, E. García-Molina, D. López Cuenca, J.J. Sánchez Muñoz, P. Peñafiel-Verdú, M. Salar Alcaraz, J. Martínez Sánchez, M. Valdés-Chavarri, A. García Alberola, J.R. Gimeno Blanes. **QT interval in hypertrophic cardiomyopathy: where is the limit and what is its meaning?.** En revisión en la revista: *EP-Europace — The European Journal of Pacing, Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology*
- **C. Muñoz-Esparza**, E. Zorio, P. Peñafiel-Verdú, D. López-Cuenca, M. Salar, J.J. Sánchez, J. Martínez, V. Cabañas-Perianes, M. Valdés-Chávarri, A. García-Alberola, J.R. Gimeno-Blanes. **Value of “standing test” in diagnosis and beta-blockade response in Long QT Syndrome.** En revision en la revista: *Journal of the American College of Cardiology*

2.- COMUNICACIONES INTERNACIONALES

- **C. Muñoz-Esparza**, M. Salar Alcaraz, C. González-Cánovas, P. Peñafiel Verdú, D. López Cuenca, JJ. Sánchez Muñoz, J. Martínez Sánchez, A. García Alberola, JR. Gimeno Blanes, M. Valdés Chávarri. **Arrhythmic risk and echocardiographic correlation of increased QTc interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy.** European Society Congress 2013. Amsterdam. 31 August- 4 September 2013.
- **C. Muñoz Esparza**, E. Zorio, M. Salar-Alcaraz, P. Penafiel-Verdu, D. López Cuenca, JJ. Sánchez Muñoz, J. Martínez Sánchez, A. García Alberola, M. Valdés Chavarri, JR. Gimeno Blanes. **The response of the QTC interval to standing as a new diagnostic tool for long QT syndrome.** European Society Congress 2014. Barcelona. Aceptado y pendiente de presentación.

3.- COMUNICACIONES NACIONALES

- **C. Muñoz-Esparza**, M. Salar Alcaraz, E. Zorio Grima, P. Peñafiel Verdú, JJ. Sánchez Muñoz, A. García Alberola, M. Valdés-Chávarri. JR. Gimeno Blanes. **Valoración del intervalo QT en bipedestación como una nueva herramienta diagnóstica para el síndrome de QT largo.** SEC 2013. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Valencia 24-26 Octubre 2013.
- **C. Muñoz-Esparza**, M. Salar Alcaraz, P. Peñafiel Verdú, C. Vadillo, C. Valenzuela, JR Gimeno Blanes, M. Valdés Chávarri. **Correlación genotipo-fenotipo de una nueva mutación causal para síndrome de QT largo tipo 2.** SEC 2012. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla. 18-20 Octubre 2012.