

## Estratificación del riesgo en las canalopatías congénitas

Francisco Femenía<sup>1</sup> MD, Andrés Ricardo Pérez-Riera<sup>2</sup> MD

<sup>1</sup>Unidad de Arritmias. Departamento de Cardiología. Hospital Español de Mendoza. Argentina,

<sup>2</sup> ABC Facultad de Medicina. Disciplina de Cardiología. Sao Paulo., Brasil

### Resumen

Aproximadamente un 10-20% de las muertes súbitas cardíacas, son producidas por entidades sin cardiopatía estructural, conocidas como canalopatías o enfermedades eléctricas primarias, dentro de las cuales las más representativas son: síndrome de QT largo congénito, síndrome de Brugada, síndrome de QT corto congénito y la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. Estas canalopatías pueden presentar superposición de los fenotipos clínicos y electrocardiográficos. El ECG es de suma importancia para el diagnóstico dado que mutaciones genéticas solo se encuentran en un porcentaje reducido de casos. La prevalencia de estas entidades es muy baja y por consiguiente, no existen resultados concluyentes basados en parámetros clínicos o genéticos, provenientes de grandes estudios prospectivos y randomizados. Por lo tanto, la estratificación del riesgo está basada en datos retrospectivos de registros uni o multicéntricos.

**Palabras Clave:** síndrome de Brugada; síndrome de QT largo; síndrome de QT corto, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; estratificación de riesgo; muerte súbita cardíaca

### Risk stratification in congenital channelopathies

#### Abstract

Approximately 10-20% of all sudden cardiac deaths are caused by entities that are not associated with structural heart disease.

Correspondencia: Dr. Francisco Femenía  
Av. San Martín 965. Godoy Cruz. Mendoza.  
Argentina. CP: 5501  
Tel/Fax: 54 261 4490341  
Email: femeniafavier@hotmail.com

The congenital channelopathies or primary electrical diseases are the most frequent cause of sudden cardiac death in the presence of a structurally normal heart.. The most frequent congenital channelopathies that manifest with sudden cardiac death are: the long QT syndrome, Brugada syndrome, congenital short QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. These congenital cardiac channelopathies may have several overlapping clinical and electrocardiographic phenotypes. The phenotype expression based on ECG manifestations is critical for reaching the appropriate diagnosis. Molecular diagnosis based on identification of gene mutations is challenging and remains an area of rapid development as a significant proportion of patients that have the ECG phenotypic alteration may prove to have no identifiable mutations. The prevalence of these diseases is low and consequently no large prospective randomized studies have been conducted. Thus, risk stratification in these patients based on retrospective data derived from single- or multicenter registries remains the cornerstone for risk assessment in patients with congenital channelopathies. The present article reviews the most frequent congenital channelopathies and provides some recommendations for risk stratification in this challenging group of patients.

**Key Words:** Brugada syndrome; congenital long QT syndrome; Short QT syndrome; Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; risk stratification; sudden cardiac death.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares genéticas sin cardiopatía estructural, son entidades de baja prevalencia asociadas a mayor riesgo de arritmias ventriculares graves con potencial de ocasionar síncope y/o muerte súbita (MS)<sup>1</sup>. Estas entidades conocidas también como canalopatías, enfermedades mono genéticas de los canales iónicos o enfermedades eléctricas primarias, tienen por representantes principales al Síndrome de QT largo (SQTL), Síndrome de Brugada (SBr), Síndrome de QT corto (SQTC) y la Taquicardia Ventricular Polimorfa Catecolaminérgica (TVPC). La tabla 1 muestra

una lista completa de las canalopatías descritas a la fecha.

Se caracterizan porque durante un período variable de tiempo se mantienen asintomáticas y son habitualmente detectadas cuando se manifiestan clínicamente con episodios sincopales o MS, o como un hallazgo casual en un electrocardiograma (ECG) de rutina. De todas las MS, el 80 a 90% tienen cardiopatía estructural subyacente y solo un 15% corresponden a las canalopatías<sup>1,2</sup>

La contribución que en los últimos años ha realizado la genética molecular, permitió avanzar en la comprensión

**Tabla 1:** Principales Canalopatías Congénitas o Enfermedades Eléctricas Primarias

Síndrome de Brugada
Síndrome de QT largo congénito
Síndrome de QT corto congénito
Taquicardia Ventricular Polimorfa Catecolaminérgica
Repolarización Precoz Maligna o Síndrome de Haissaguerre
Síndrome de Muerte Súbita del Lactante
Enfermedad Progresiva de la conducción cardíaca o Enfermedad de Lenegre
Disfunción del Nodo Sinusal
Superposición de fenotipos arritmogénicos

fisiopatológica de la relación genotipo-fenotipo, no obstante, el “viejo” ECG de 12 derivaciones con más de un siglo de existencia, eventualmente asociado a derivaciones accesorias (ej. precordiales derechas altas), se mantiene como una herramienta fundamental para el diagnóstico de estas entidades.

Por su baja prevalencia, la estratificación del riesgo (ER) de las canalopatías es difícil y controvertida, por la escasa información de grandes ensayos clínicos prospectivos, siendo la mayoría de la información procedente de relato de casos y de análisis retrospectivos<sup>2</sup>. Tabla 2

El objetivo de esta revisión es mostrar, fundamentados en los datos disponibles, las principales herramientas para la ER de las cuatro principales canalopatías: SQTL, SBr, SQTC y TVPC.

### Síndrome de QT largo congénito

El SQTL es una canalopatía de transmisión genética autosómica dominante (Romano-Ward) o recesiva (Jervell-Lange-Nielsen), caracterizada por una prolongada repolarización ventricular que predispone a la aparición de una forma atípica de taquicardia ventricular polimórfica, conocida como Torsade de Pointes (TdP) que eventualmente puede conducir a la MS en el caso de degenerar en FV<sup>3</sup>.

Casi 40 años después de su descripción inicial, el conocimiento de la historia natural de este síndrome, continúa siendo incompleta y los enfoques para la ER no están totalmente establecidos. Esto se debe fundamentalmente a su baja prevalencia y a que los eventos pueden estar

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

separados por largos períodos de tiempo, donde los pacientes permanecen asintomáticos. Los tres principales subtipos de SQT (SQTL1, SQTL2 y SQTL3) poseen su propio perfil clínico con características particulares en el ECG, respuesta

del intervalo QT durante el ejercicio, factores desencadenantes relacionados con las arritmias, historia natural y la respuesta al tratamiento<sup>3,4</sup>.

**Tabla 2:** Representación esquemática de los parámetros clínicos utilizados para la estratificación del riesgo en las distintas canalopatías congénitas

	ECG	Género	Genotipo	EEF	Síncope	MSF
SBr	+ Diagnóstico					
	+/- Pronóstico	+	+/-	+/-	+	NC
SQTL	+ Diagnóstico	+	+			
	+ Pronóstico			-	+	-
SQTC	+ Diagnóstico					
	+/- Pronóstico	+/-	NC	+	+	+
TVPC	+ Diagnóstico					
	- Pronóstico	-	+	-	NC	NC

ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; MSF: muerte súbita familiar; SBr: Síndrome de Brugada; SQTL: Síndrome de QT largo; SQTC: Síndrome de QT corto; TVPC: Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.(+): consenso general que avalan su aplicación; (+/-): resultados contradictorios de acuerdo a la serie analizada, sin consenso general; NC: no hay datos concluyentes

#### *El Valor del ECG en la ER*

El ECG juega un rol fundamental en el diagnóstico de la enfermedad y en la ER, donde las tres variantes fenotípicas más frecuentes, que engloban a más del 90% de los casos, tienen características electrocardiográficas propias. (Fig. 1).

Los primeros estudios demostraron que el grado de prolongación del intervalo QTc se correlaciona en forma directa con el riesgo de EC. De esta forma, se estableció como punto de corte un intervalo QTc  $\geq$  500 ms. A partir de este valor se observa aumento del riesgo de EC<sup>4-6</sup>.

Análisis posteriores<sup>5, 6</sup> evaluaron que el riesgo arrítmico, de acuerdo a la prolongación del intervalo QT, era diferente de acuerdo al grupo etario: hasta los 12 años el riesgo arrítmico se relaciona con un intervalo QTc  $\geq$  500 ms; entre los 12 y 20 años con un intervalo QTc  $\geq$  530 ms y en mayores de 20 años con un intervalo QTc de entre 530 a 550 ms. Por otra parte, Goldenberg y cols.<sup>4</sup>, demostraron

que existe una variabilidad promedio de  $47 \pm 40$  ms del valor del intervalo QT en un mismo sujeto cuando se realizan ECGs seriados, por lo que estos autores proponen, que el intervalo QT a ser considerado sea aquel de mayor duración.

#### *Importancia de la Edad y el género en la ER*

El género, como factor de riesgo independiente, ha sido ampliamente estudiado. De esta forma, hasta los 15 años de edad, el género masculino presenta un discreto mayor número de EC que el femenino (85% vs 72%). A partir de esta edad, el género femenino tiene un riesgo de EC 3,3 veces mayor<sup>7,8</sup>.

#### *Valor del genotipo en la ER*

Alrededor del 68% de los pacientes portadores del SQTL, presentan mutación genética demostrable y cuando el estudio se

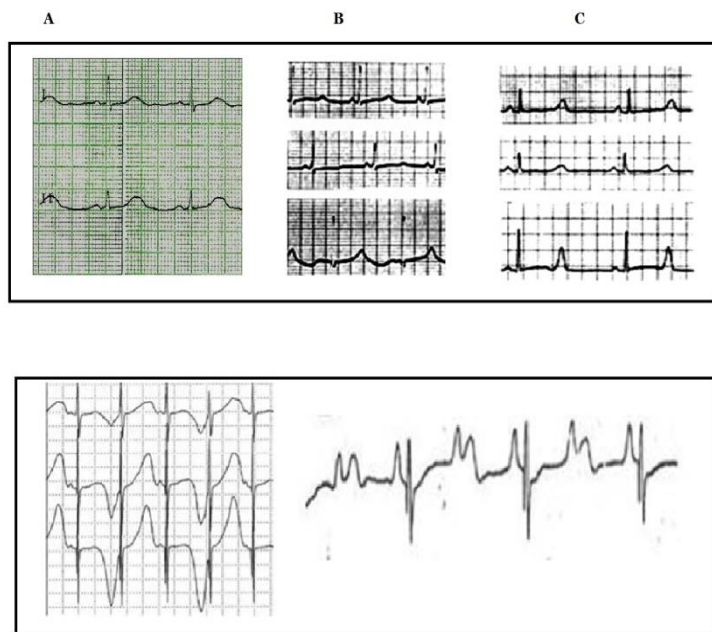
DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

extiende a familiares directos este porcentaje aumenta<sup>9-12</sup>.

El 90% de los genotipos se relacionan con las variantes SQT1 (45-50%), SQT2 (40-45%) y SQT3 (3- 8%). No obstante se reconocen 12 variantes genéticas diferentes<sup>11</sup>.

Los pacientes portadores de las variantes SQT1 y SQT2 presentan mayor número de EC en relación a los pacientes portadores de la variante SQT3, no obstante en este último grupo la tasa de eventos letales es mayor<sup>12-14</sup>.

Priori y cols<sup>15</sup>, evaluaron en 647 pacientes



**Figura 1:** Patrón electrocardiográfico característico de las tres variantes más frecuentes del Síndrome de QT largo. A. SQT1: onda T de base ancha con moderada dependencia del intervalo QT a la frecuencia cardíaca. B. SQT2: onda T de baja amplitud, bífida o con muescas de y voltaje reducido y aplanadas. El intervalo QT tiene una moderada dependencia de la frecuencia cardíaca. C. SQT3: el intervalo QT está prolongado a expensas del segmento ST, con aparición tardía de la onda T y con dependencia significativa del intervalo a la frecuencia cardíaca. En el panel inferior, se observan otros hallazgos relacionados con alto riesgo de eventos cardíacos graves como la alternancia de la onda T latido a latido (izquierda) y los trastornos de conducción aurículo ventriculares de alto grado (derecha).

con SQT1 (386 portadores de la variante SQT1, 206 con la variante SQT2 y 55 con la variante SQT3) el riesgo de EC graves de acuerdo al genotipo, asociado con otras variables clínicas como el género y la duración del intervalo QT. De acuerdo a los resultados obtenidos, los autores desarrollan un modelo de ER para cuantificar para cada variante genética, el riesgo de

presentar síntomas precozmente (antes de los 40 años) y antes del inicio del tratamiento farmacológico, utilizando apenas dos parámetros: género y la duración del intervalo QTc. Este modelo ha sido adaptado en la presente revisión y se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3:** Esquema de estratificación de riesgo en pacientes con SQT1 de acuerdo al genotipo y sexo. (Adaptado de Priori y cols<sup>15</sup>)

Riesgo Alto ( $\geq 50\%$ )	QTc $\geq 500$ ms en SQT1, SQT2 y varones con SQT3
Riesgo Intermedio (39-49%)	QTc $< 500$ ms en mujeres con SQT1 o 2 y varones con SQT3 QTc $\geq 500$ ms en mujeres con SQT3
Riesgo Bajo ( $< 30\%$ )	QTc $< 500$ ms en mujeres con SQT2 o en SQT1

Los grupos de riesgo fueron definidos de acuerdo a la probabilidad de presentar un primer evento cardíaco (síncope, muerte súbita o paro cardíaco) antes de los 40 años y antes del tratamiento farmacológico. La probabilidad de eventos (%) define el riesgo en los distintos grupos.

Las circunstancias relacionadas el desarrollo de eventos, también se asocian a los distintos genotipos. Así, los pacientes portadores de la variante SQT1 tienen eventos desencadenados por el ejercicio, especialmente la natación; la variante SQT2 se relacionan con ruidos agudos como timbres y despertadores y los individuos portadores de la variante SQT3 los eventos ocurren durante el sueño o el descanso nocturno<sup>13</sup>.

De acuerdo con estos elementos, en el SQT1 la prohibición de actividad deportiva especialmente la natación, es mandatorio. Al mismo tiempo, en esta variedad, la respuesta a la terapia con  $\beta$ -bloqueantes para la prevención de EC es significativamente más eficaz (adrenérgico sensibles) que en los otros genotipos<sup>49</sup>.

Cuando evaluamos la ER, después de la corrección para la edad, sexo y antecedentes de síncope, un solo genotipo puede no ser identificado como un factor de riesgo independiente, ya que existen distintas mutaciones y factores ambientales que pueden influir en la mutación primaria derivando en penetrancias heterogéneas<sup>16</sup>.

Jons y cols<sup>17</sup> pudieron demostrar que los residuos aminoácidos en el gen KCNQ1 son factores de riesgo independientes de EC.

En otro estudio, Moss y cols<sup>18</sup> demostraron que en la variante SQT2, la presencia de mutaciones se relaciona a mayor riesgo de EC.

#### *Estimulación ventricular programada en la ER*

La Estimulación Ventricular programada no ha demostrado ningún valor adicional para el diagnóstico o pronóstico en el SQRL<sup>19, 20</sup>.

#### *Historia de síncope*

El síncope ha sido identificado como el predictor más importante de EC graves. Su presencia se asocia con un aumento de 2,7 a 18 veces de riesgo de MS, especialmente si ha ocurrido más de un episodio en los últimos 2 años<sup>3, 4</sup>.

#### *Historia familiar de MS*

La MS en familiares no es considerada un factor de riesgo independiente de EC<sup>3, 4, 20</sup>.

#### *Recomendaciones para el seguimiento y ER*

El tratamiento del SQT es guiado por el riesgo individual de EC graves especialmente el riesgo de MS. Los pacientes **sintomáticos** (síncope o MS abortada) especialmente con la variedad SQT3, son considerados como el grupo de mayor riesgo de un EC grave recurrente, por lo que el inicio de tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y/o el implante de un cardiodesfibrilador automático implantable (CDI) es lo recomendado.

En pacientes **asintomáticos**, la duración del intervalo QT es el más fuerte predictor de riesgo de EC (síncope o MS)<sup>2, 6</sup>. Un intervalo QTc superior a los 500 ms, identifica a los pacientes con mayor riesgo de presentar EC graves antes de los 40 años<sup>15</sup>.

La identificación del genotipo específico, la duración del intervalo QT y el sexo proporcionan un algoritmo para la ER.

Los pacientes asintomáticos con mayor riesgo de EC graves son las variantes SQT1 y 2 asociado con un intervalo QTc  $\geq$  500 ms y la variante SQT3 independientemente del valor del intervalo QTc. La sola presencia de esta última variante representa un grupo de muy alto riesgo de EC graves. Al mismo tiempo la variedad genotípica, tiene implicancias terapéuticas, ya que los beta bloqueantes son altamente efectivos en el SQT1, pero con una protección incompleta en el SQT2 y 3.

En todas las variantes se recomienda evitar los deportes competitivos. Para los pacientes con SQT1 la natación debe estar específicamente limitada o bajo supervisión y en la variante SQT2 se deberán evitar la exposición a los estímulos acústicos, especialmente durante el sueño (teléfono y alarmas de reloj). En todos los pacientes con SQT se deberán evitar fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como aquellos que afectan la concentración de potasio y magnesio.<sup>2</sup>

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

### Síndrome de Brugada

Se trata de una de las canalopatías donde existe mayor cantidad de información en referencia a la ER, sin embargo, hay importantes controversias sobre el valor predictivo de los diversos recursos diagnósticos, debido parcialmente al corto tiempo de seguimiento de las series así como a la no homogeneidad clínica de las mismas (número de sintomáticos vs. asintomáticos).

Los datos obtenidos hasta la fecha señalan, que en los pacientes asintomáticos, la tasa de eventos es mucho menor de lo que se pensaba inicialmente.

En la actualidad y con los elementos que contamos, podemos decir que existe consenso con respecto a que la asociación del patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo, asociado a historia de síncope y/o antecedentes de MS

resucitada en el propio paciente o en familiar joven (menor de 45 años) en primer grado, es fuertemente predictora de ECG<sup>21, 22</sup>.

### ECG

El ECG es la piedra angular no solo para el diagnóstico sino también como herramienta predictora de EC. De esta forma, la sola presencia de un patrón tipo 1 espontáneo, para algunos autores, es un poderoso predictor de EC. (Fig. 2)



**Figura 2.** ECG de paciente portador de Síndrome de Brugada. A: Se observa patrón espontáneo tipo1 con otros hallazgos (signo de aVR, fragmentación y aumento de la duración del QRS) relacionados con mayor riesgo de eventos cardíacos graves. B. Mismo paciente durante un episodio nocturno de muerte súbita. Registro de monitor de 3 canales donde se observa la aparición de taquicardia ventricular polimorfa que degenera en fibrilación ventricular, requiriendo de cardioversión eléctrica externa. Al paciente se le implanto un cardiodesfibrilador automático implantable.

En la extensa serie de Brugada y cols<sup>22</sup>, la presencia del patrón tipo 1 espontáneo se asoció

a un aumento de 7,69 veces de riesgo de MS. Contrariamente, en los estudios

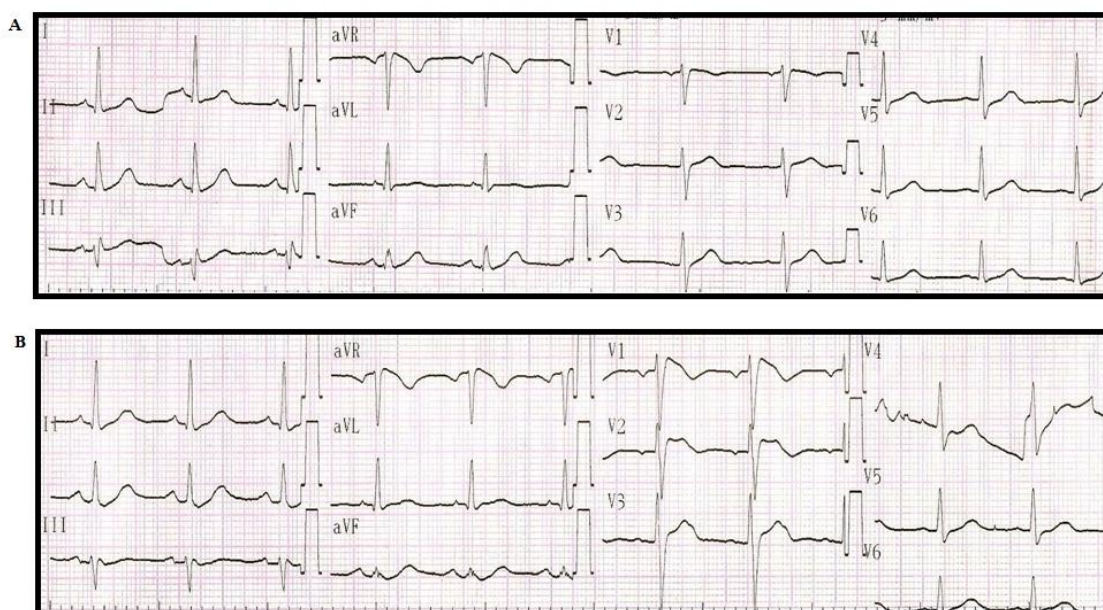
DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

publicados por Eckardt y cols<sup>21</sup>, Priori y cols<sup>23</sup> y Giustetto y cols<sup>24</sup>, el patrón espontáneo tipo 1 ECG espontáneo aislado no estuvo asociado a mayor riesgo de EC. Probablemente estos resultados dispares estén relacionados a que el grupo de pacientes incluidos en la serie de los hermanos Brugada, estaba formado por un porcentaje mayor de pacientes sintomáticos que las series de los otros tres grupos.

En el estudio Europeo multicéntrico denominado FINGER<sup>26</sup> (France, Italy, Netherlands, Germany), donde se estudió la serie más numerosa de pacientes portadores de la SBr (1029 pacientes); la presencia del patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo estuvo asociada a una mayor tasa de EC que los pacientes con ECG normal o con el patrón tipo 1 inducido por fármacos. El estudio mostró que los síntomas y el patrón ECG espontáneo tipo 1, fueron predictores de EC; no así el género, la historia familiar positiva de MS, la inducibilidad durante la estimulación ventricular programada y la presencia de mutación en el estudio genético.

En el análisis multivariado, el patrón tipo 1 electrocardiográfico espontáneo, se relacionó con un aumento de 1,8 veces de riesgo de MS. No obstante, cuando se analizó el subgrupo de pacientes asintomáticos, la presencia del patrón tipo 1 espontáneo no se relacionó con mayor riesgo de EC. Contrariamente, en una meta-análisis, realizada por Gehi y cols<sup>26</sup> los autores encontraron que la presencia del patrón ECG espontáneo tipo 1 es un factor independiente de riesgo de MS.

Estos resultados dispares de las diversas series, tal vez puedan explicarse en parte por la falta de unificación en los criterios y las características no permanentes, dinámicas, fluctuantes y hasta canceladas del patrón electrocardiográfico. Por este motivo, ante la sospecha diagnóstica, es muy importante la realización de ECGs seriados<sup>27</sup>. (Fig. 3)



**Figura 3:** ECG de paciente portador de Síndrome de Brugada, resucitado de muerte súbita, con un patrón electrocardiográfico tipo 1 fluctuante en el tiempo (A y B)

La aparición de FV en el SBr se ha relacionado especialmente con variaciones del tono vago-simpático, habiéndose demostrado que la estimulación de los receptores colinérgicos muscarínicos eleva el segmento ST pudiendo ser

mitigada con la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. Este es el fundamento del tratamiento de las tormentas eléctricas con el isoproterenol<sup>28, 29</sup>.

Clásicamente la variación de la frecuencia cardíaca es utilizada para evaluar la función autonómica cardíaca, evidenciándose durante la prueba de esfuerzo graduada (PEG) la influencia del sistema nervioso autónomo<sup>30</sup>.

Diversos estudios, durante el ejercicio, han intentado correlacionar distintos parámetros electrocardiográficos en la repolarización ventricular con mayor riesgo de padecer arritmias ventriculares graves en pacientes con SBr<sup>31, 32</sup>. Recientemente, Makimoto H y cols<sup>33</sup>, con este objetivo, evaluaron las modificaciones en la repolarización ventricular durante la etapa de recuperación de la prueba de esfuerzo en 93 pacientes con SBr comparados con 102 controles sanos. Los autores observaron que el 37% de los pacientes con SBr presentaron una elevación

significativa del segmento ST durante la fase inicial de recuperación de la PEG y que esta elevación fue exclusiva de los pacientes asintomáticos o sintomáticos portadores del patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo y este hallazgo se relaciono con un mayor riesgo de EC. Otra observación importante fue que en el grupo de pacientes con SBr, la recuperación de la frecuencia cardíaca fue mayor, demostrándose una significativa influencia parasimpática.

Los datos obtenidos de este estudio demuestran que la elevación del ST, durante la fase de recuperación de la PEG, puede ser considerado como un factor de riesgo independiente para EC graves.

**Tabla 4:** Principales marcadores de riesgo electrocardiográficos en el Síndrome de Brugada

Mayor duración del QRS	Marcador de alteraciones de la despolarización
Prolongación del intervalo QT en precordiales derechas (V1-V3)	Marcador de alteraciones de la despolarización
Signo de aVR (onda R $\geq$ 0,3 mV o R/q $\geq$ 0,75 en la derivación aVR)	Marcador de anomalías de la despolarización
Micro alternancia de la Onda T	Marcador de heterogeneidad de la repolarización
Aumento de la relación T (p-e)/QT	Marcador de heterogeneidad de la repolarización
Potenciales tardíos en el ECG de señal promediada	Marcador de alteraciones de la despolarización
Retardo final de la conducción en el vectocardiograma	Marcador de alteraciones de la despolarización
Presencia de QRS fragmentado	Marcador de alteraciones de la despolarización

Otros hallazgos, son claramente marcadores de riesgo de EC<sup>34-39</sup>. En la tabla 4 se relacionan los principales marcadores de riesgo electrocardiográficos publicados en pequeñas series y las metodologías derivadas.

*Género*

El SBr es aproximadamente ocho a diez veces más frecuente en el género masculino. Algunos estudios<sup>1, 40, 41</sup> demuestran que este género presenta mayor frecuencia el patrón ECG espontáneo tipo 1, mayor porcentaje de sintomáticos y inducibilidad en el estudio electrofisiológico (EEF). No obstante en los

grandes registros, el género no fue un factor de riesgo mayor de MS<sup>21-23, 25</sup>.

*Edad*

La edad media de aparición del primer evento es alrededor de los 40 años (adulto

joven), pero han sido descritos casos sintomáticos en un neonato de 2 días y en un anciano de 82 años.

*Genotipo*

Hasta el presente, se han identificado más de 100 mutaciones en siete genes



DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

diferentes como causales del fenotipo clínico-electrocardiográfico<sup>18-22</sup>.

Solo en un 20-30% de los pacientes, es posible comprobar la presencia de la mutación en el gen SCN5A, pero si el estudio genético se extiende a los familiares, la proporción de portadores positivos puede aumentar hasta un 37 a 45%, pero solo en los casos de mutaciones del gen SCN5A<sup>42-46</sup>.

Raramente, la entidad es ocasionada por mutaciones en otros genes (GPD1L, CACNA1C, CACNB2, SCN1B y SCN3B, KCNE3), las cuales en conjunto con las mutaciones en el gen SCN5A solo pueden explicar el 30% de los casos, indicando que aún existe una importante cantidad de trabajo por delante, para poder develar la base genética de esta potencialmente letal canalopatía<sup>47-49</sup>. Estos hallazgos demuestran la heterogeneidad genética del SBr.

La penetrancia clínica del SBr es muy *reducida*, lo que compromete realizar una adecuada correlación genotipo-fenotipo, habiéndose identificado polimorfismos múltiples como potenciales moduladores de las corrientes iónicas de sodio, potasio o calcio en presencia o ausencia de mutación<sup>47-51</sup>.

En la actualidad, dado que la reducida penetrancia de las mutaciones asociada a la baja tasa de portadores del síndrome con la mutación positiva, el genotipo no puede ser utilizado como un parámetro para la ER.

En los grandes estudios multicéntricos, la presencia de una mutación en un gen (genotipo positivo) no ha podido ser identificada como factor de riesgo independiente de EC, pero el grupo de Amsterdam identificó una proteína truncada como mutación en el gen SCN5A, que cuando es aislada se asocia con un riesgo de MS 6 veces mayor, al compararla con las otras mutaciones del gen SCN5A<sup>52</sup>.

### *Estimulación Ventricular Programada*

El rol del estudio electrofisiológico (EEF), como predictor de eventos, para la inducción o no de TV/FV, continua siendo objeto de posiciones antagónicas<sup>23, 53-57</sup>. En todos los estudios del grupo de los hermanos Brugada y cols<sup>52-54</sup>, la inducción de taquiarritmias ventriculares es uno

de los más fuertes predictores de MS, especialmente en el subgrupo de pacientes asintomáticos. En contraste con estos resultados, otros registros multicéntricos no han confirmado al EEF como predictor de eventos<sup>55,57</sup>.

Las explicaciones relacionadas con estas divergencias se relacionan con tres factores principales: protocolos de estimulación no uniformes; características clínicas diferentes en los pacientes de las distintas series y tiempo de seguimiento no uniforme.

En el meta-análisis de Gehi y cols<sup>26</sup>, que incluyó 745 pacientes de seis centros diferentes, no se demuestran resultados concluyentes sobre el valor predictivo del EEF. Del mismo modo, otra metanálisis con 1.288 pacientes procedentes de doce centros, no consideró al EEF como herramienta para ER<sup>57</sup>.

En ambos análisis se incluyeron pacientes asintomáticos y sintomáticos (síncope de origen desconocido y/o muerte súbita recuperada).

Cabe destacar, que en el SBr, la población de mayor interés para evaluar la inducibilidad de arritmias ventriculares, es la de los pacientes asintomáticos. Hasta el presente no existe acuerdo sobre el verdadero valor predictivo positivo del EEF.

El estado actual de las investigaciones, señala la necesidad de realizar estudios que utilicen el mismo protocolo en pacientes con similar perfil clínico, para poder definir el valor del EEF.

De cualquier manera la no inducibilidad de arritmias ventriculares está asociada a mejor pronóstico, existiendo consenso con respecto al valor predictivo negativo del EEF en los individuos asintomáticos<sup>21-22, 56, 57</sup>.

### *Antecedentes de Síncope*

El síncope de origen desconocido, es un factor de riesgo independiente en pacientes con SBr. El antecedente de un o

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

más episodios sincopales tiene un riesgo de MS 2,5 veces mayor<sup>22, 23, 25</sup>.

#### *Historia familiar de muerte cardiaca súbita*

La MS en pariente joven (<45 años) de primer grado no ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de MS, tanto en datos tomados de registros individuales como de meta-análisis.

#### *Recomendaciones para el seguimiento y ER*

En el grupo de pacientes **asintomáticos**, la presencia de un patrón tipo 1 electrocardiográfico, se asocia con mayor riesgo de EC. No existe consenso sobre el verdadero valor pronóstico de la estimulación ventricular programada, por lo que no sería recomendable en la evaluación de rutina del paciente asintomático.

El paciente **sintomático** (síncope o MS abortada) asociado con un patrón tipo 1 electrocardiográfico, constituye el grupo de mayor riesgo de EC graves recurrentes y la prevención de MS a través del CDI está claramente indicada. Como se comentó anteriormente, la presencia de otras alteraciones electrocardiográficas asociadas al patrón tipo 1 (ver tabla 3), han sido asociadas con mayor riesgo de TV/FV.

#### **Síndrome de QT corto**

El síndrome del intervalo QT corto hereditario, congénito o familiar es una entidad clínico-electrocardiográfica autosómica dominante o esporádica, genéticamente heterogénea, que afecta al sistema eléctrico del corazón, caracterizado clínicamente por una constelación de signos y síntomas como: síncope, muerte súbita, mareos y elevada tendencia a la aparición de episodios de fibrilación auricular paroxística<sup>58</sup>.

En el año 2000, Gussak y cols<sup>59</sup> describieron un intervalo QT corto idiopático en una familia con antecedentes de fibrilación auricular, y en otro individuo con MS. Unos años después, Gaita y cols<sup>60</sup> informa sobre la

asociación, en dos familias europeas independientes, de un intervalo QT muy corto y MS.

Debido al reducido número de pacientes identificados, la ER se basa en datos muy limitados.

#### *ECG*

El ECG es fundamental para el diagnóstico y está caracterizado por un intervalo QT  $\leq 300$  ms que no se modifica con los cambios de frecuencia cardíaca, ondas T de gran voltaje y de base estrecha, similares a las que aparecen en la hiperpotasemia<sup>58, 61</sup>. (Fig.4)

Un QTc de <350 ms para los hombres y <360 ms para las mujeres, es considerado intervalo corto y su prevalencia varía entre 0,01% y 0,5%<sup>62, 63</sup>.

El intervalo QT corto en las doce derivaciones del ECG no predice, por sí solo, mayor riesgo de arritmias graves, por lo que se desconoce si el grado de acortamiento puede ser utilizado como un marcador de riesgo. No obstante, cuanto más corto es el intervalo QT, más grave es la enfermedad. Así el riesgo aumenta en forma progresiva con intervalos QTc < 370ms; < de 360ms y < de 330ms<sup>64</sup>.

Con estos elementos, se clasifica al SQTC en tipo 1 (<300 ms) y los tipo 2, 3, 4 y 5 (360 ms)<sup>65, 66</sup>.

#### *Edad*

La edad de inicio es muy variable, con un rango desde los 4 meses hasta los 60 años.

#### *Género*

Más frecuente en varones con una relación hombre/mujer de 4,6:1<sup>62</sup>.

#### *Genotipo*

El SQTC es una enfermedad genéticamente heterogénea. Luego de la primera descripción de la enfermedad, se han

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

podido identificar mutaciones en al menos 3 genes diferentes., las que afectan la función cardíaca de los canales de potasio:  $I_{Kr}$  (SQTC1),  $I_{Ks}$  (SQTC2),  $I_{K1}$  (SQTC3) o una alteración en los canales de calcio-L (Ica, SQTC 4 y 5)<sup>67-69</sup>.

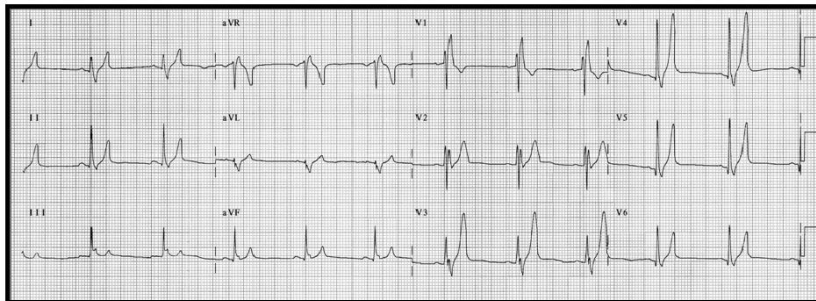
La mayoría de los pacientes con genotipo positivos, son portadores de la mutación  $I_{Kr}$  (SQTC1). En estas familias, la prevalencia de MS es muy elevada.

En base al reducido número de pacientes identificados solo el 25% con diagnóstico clínico presentan genotipo positivo, por lo que la ER basada en el genotipo, en la actualidad no es posible<sup>68-70</sup>.

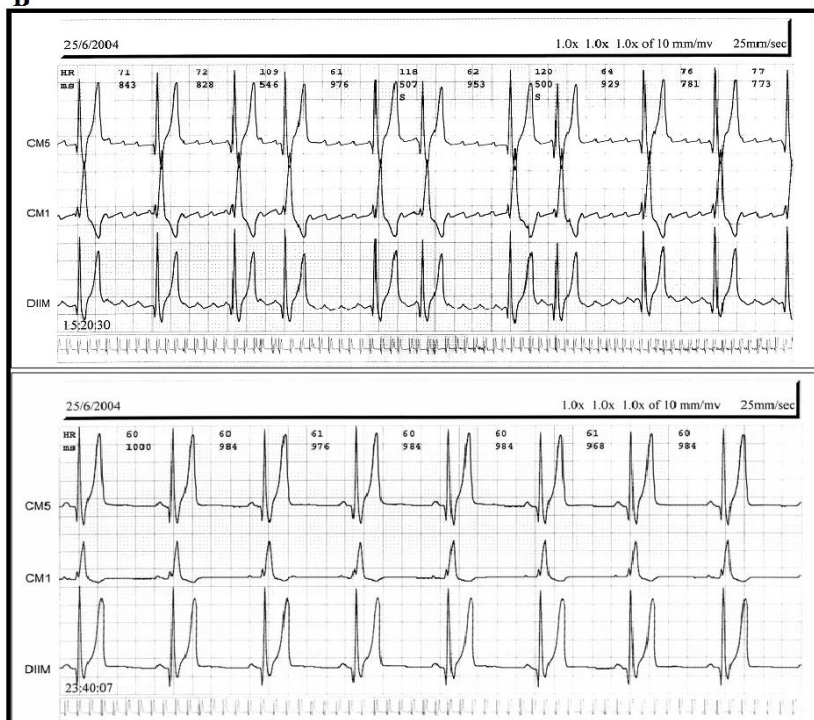
*Estimulación ventricular programada*

Puede ser de utilidad en la ER y en el seguimiento terapéutico. Los datos obtenidos en el EEF, revelan períodos refractarios auriculares y ventriculares extremadamente cortos (150 ms y 155 ms respectivamente) y en el 67% de los pacientes estudiados se puede inducir TV/FV<sup>61</sup>.

**A**



**B**



**Figura 4:**

ECG característico de paciente portador de Síndrome de QT corto. Se observa un intervalo QT extremadamente corto (aproximadamente 300 ms) y las ondas T características picudas y de base estrecha. (A) Registro Holter del mismo paciente, quien manifiesta episodios de palpitaciones, coincidentes con un episodios de fibrilación auricular que revierte espontáneamente a ritmo sinusal. (B)

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

### Historia de síncope

La presencia de episodios sincopales de origen desconocido, es indicación de implante de CDI como prevención primaria, recomendación que se basa en la historia de las dos grandes familias estudiadas con SQTC<sup>71-73</sup>.

### Historia familiar de MS

El antecedente de MS familiar en pacientes con SQTC es un elemento más en la decisión para implantar un CDI, ante la falta de mayores elementos.

### Recomendaciones para el seguimiento y ER

Con los escasos datos que se cuenta en la actualidad, la experiencia acumulada sugiere que estamos en presencia de una enfermedad altamente letal.

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que al analizar los datos de un pequeño número de pacientes, la gravedad de una enfermedad tiende a ser sobreestimada, donde solo los pacientes sintomáticos pueden ser identificados, mientras que los asintomáticos son sub-diagnosticados.

No hay información disponible sobre los desencadenantes específicos que podrían precipitar EC graves, existiendo evidencia que la MS acontece tanto en reposo como durante el estrés físico.

En individuos **asintomáticos** la presencia de un intervalo QTc  $\leq 370$  ms asociado o no con antecedentes familiares de MS, podría ser un predictor de EC graves, estando indicado en este grupo de pacientes la estimulación ventricular programada, donde la inducibilidad de TV/FV sería indicación de CDI.

No hay dudas de la indicación de CDI en todo paciente **sintomático** (síncope inexplicado o MS abortada) asociado a un intervalo QTc  $\leq 320$  ms y alteraciones de la onda T (altas y de base estrecha).

### Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Es una rara enfermedad, altamente letal y genéticamente heterogénea, caracterizada por crisis de TV inducida por el esfuerzo (adrenérgica mediada) manifestada clínicamente por síncope recurrente o MS en niños y jóvenes.

Existen pocos datos ya que el número de pacientes identificados es bajo y la serie mayor, con 101 pacientes, ha sido recientemente publicada<sup>74</sup>.

### ECG

El ECG basal en estos pacientes suele ser normal y no ofrece elementos diagnósticos, aunque pacientes aislados presentan bradicardia sinusal<sup>75</sup> en relación a la edad. El diagnóstico definitivo se establece en base a los hallazgos durante el ECG de esfuerzo, donde los pacientes desarrollan durante las primeras etapas de la prueba (120-130 l/min) complejos ventriculares prematuros bidireccionales y episodios de TV no sostenidas. Si el ejercicio continúa, se producen episodios de TV polimorfas que pueden degenerar en FV<sup>76</sup>. (Fig. 5)

### Edad y género

La edad si ha sido identificada como un factor de riesgo independiente, cuanto más joven el paciente mayor riesgo de EC, pero el género no ha podido relacionarse con EC<sup>75</sup>.

### Genotipo

Se han podido identificar, mutaciones en dos genes, que comprometen la codificación del receptor de la rianodina 2 (RYR2), de transmisión autosómica dominante y en la calcicuestrina 2 (CASQ2)<sup>76-81</sup> de transmisión recesiva.

Los pacientes con genotipo positivo, son los que mayor riesgo de MS presentan, y deben ser tratados agresivamente<sup>81</sup>.

Al igual que en las otras enfermedades eléctricas primarias, la penetrancia de la mutación no es del 100%,

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

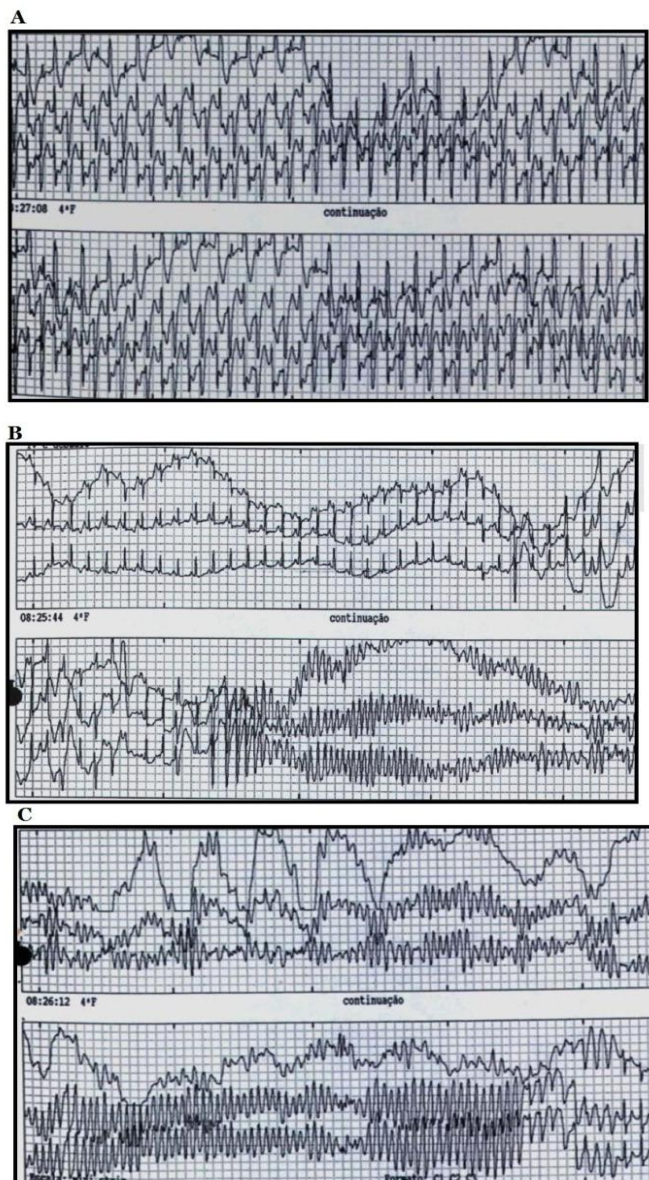
por lo que algunos portadores de la mutación pueden mantenerse asintomáticos y como ha sido demostrado recientemente, los pacientes sin fenotipo clínico, pero con genotipo positivo, tienen mayor riesgo de síncope y MS y deben recibir tratamiento betabloqueante<sup>74</sup>.

#### *Estimulación ventricular programada*

El EEF en este grupo de pacientes no es de utilidad diagnóstica y pronóstica, ya que generalmente las arritmias ventriculares no son inducibles.

#### *Historia de síncope*

El síncope no ha podido ser identificado como un factor de riesgo independiente para EC. En estos grupos estudiados, esto podría estar influido por el tratamiento farmacológico, ya que los pacientes luego del diagnóstico de la enfermedad, recibieron inmediatamente  $\beta$ -bloqueantes, los cuales han demostrado reducir el riesgo de EC y MS significativamente<sup>76, 81</sup>.



**Figura 5:** Registro Holter, en paciente con episodios sincopales de esfuerzo. A: se observa la aparición durante el esfuerzo de la característica taquicardia ventricular bidireccional (TVB). B: ritmo sinusal intermitente con episodios de TVB que degenera en taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular (FV). C: luego de unos segundos reversión espontánea de la FV.

### Historia familiar de muerte cardíaca súbita

El antecedente de MS familiar, tampoco ha sido identificado como un predictor de EC y MS<sup>76</sup>.

### Recomendaciones para el seguimiento y ER

Al existir tan pocos pacientes descriptos con esta rara enfermedad es muy difícil elaborar una recomendación para la ER. Los pacientes **sintomáticos** con antecedentes previos de FV, son considerados los de mayor riesgo de recurrencia de EC graves por lo que el implante de CDI asociado a tratamiento  $\beta$ -bloqueante. En pacientes **asintomáticos u oligo-sintomáticos**, con diagnóstico durante la prueba de esfuerzo de TVPC, se debe iniciar tratamiento  $\beta$ -bloqueante. En este grupo de pacientes la recurrencia, a pesar del tratamiento farmacológico, de TV sostenida o TV no sostenida pero con compromiso hemodinámico, es considerado un marcador de mayor riesgo de EC graves, y el implante de CDI es recomendado.

El estudio genético con la identificación de la mutación, permite por una lado identificar los portadores asintomáticos y de esta manera implementar un tratamiento preventivo ( $\beta$ -bloqueantes) y por el otro, evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia.

### CONCLUSIONES

Las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías, constituyen un importante diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes y aparentemente sanos con síncope y/o muerte súbita abortada.

El ECG en reposo y en algunos casos durante el ejercicio, contribuye fundamentalmente al diagnóstico de estas enfermedades. Cabe esperar que la profundización en el estudio genético molecular de las distintas mutaciones de los canales iónicos, permitan aclarar aún más algunos de los mecanismos arritmogénicos subyacentes y permitan definir el grupo de pacientes de mayor riesgo de padecer eventos cardíacos graves.

### REFERÊNCIAS

1. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, Borggrefe M. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz* 2009; 34: 281–8
2. 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247–3
3. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia, WB Saunders, 2000, 597–615
4. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291–300
5. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17–21
6. 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; 84: 1136–44
7. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237–44
8. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ, et

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

- al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 103–9
9. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005; 2: 507–17
  10. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178–85
  11. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori S, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–5
  12. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95
  13. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–4
  14. 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; 115: 2481–9
  15. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–74
  16. 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; 115: 2481–9
  17. Jons C, Moss AJ, Lopes CM, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Mutations in conserved amino acids in the KCNQ1 channel and risk of cardiac events in type-1 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 859–65
  18. 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; 105: 794–9
  19. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985; 71: 63–71
  20. 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; 5: 831–6
  21. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Shimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257–63
  22. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092–6
  23. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–7
  24. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmasso P, Bianchi F, Masi AS, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009; 11: 507–13
  25. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of Brugada syndrome patients: results from the

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

- FINGER registry. *Circulation* 2010; 121: 635-43
26. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 577-83
  27. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006; 27: 2544-52
  28. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-70
  29. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1725-33
  30. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: H132-41
  31. Papadakis M, Petzer E, Sharma S. Unmasking of the Brugada phenotype during exercise testing and its association with ventricular arrhythmia on the recovery phase. *Heart* 2009; 95: 2022
  32. Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, Wilde AA, Tan HL. Exercise induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 531-9
  33. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1576-84
  34. Perez-Riera AR, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuk A. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Primera parte: el síndrome de Brugada. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39: 8-15
  35. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1009-12
  36. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, DE Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 380-3
  37. Tada T, Kusano KF, Nagase S, Bamba K, Miura D, Nishii N, et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 56-61
  38. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1632-7
  39. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 301-8
  40. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005; 2: 429-40
  41. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkiens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1567-7
  42. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-9



DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

43. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome3. *Circulation* 2002; 105: 707–13
44. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–6
45. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 2260–8
46. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509–15
47. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolper C, et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat* 2003; 21: 651–56
48. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004; 110: 3023–7
49. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Anaclerio M, et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation* 2006; 114: 368–76
50. Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest* 2003; 111: 341–6
51. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, Hong K, Benito B, DE Zutter M, et al. Genetic modulation of Brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 10: 1137-41
52. Brugada P, Brugada R, Mont L, RiveroM, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 455–7
53. Brugada P, Brugada R, Mont L, RiveroM, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 455–7
54. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1004–7
55. Priori SG, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279–92
56. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279–92
57. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007; 28: 2126–33
58. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 802-12
59. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99–102
60. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965–70
61. Wolpert C, Schimpf R, Veltmann C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Herz* 2007; 32: 206–10

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

62. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Reunanen A, Viitasalo M, Huikuri HV. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 2007; 116: 714–20
63. Funada A, Hayashi K, Ino H, Fujino H, Uchiyama K, Sakata K, et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol* 2008; 31: 270–4
64. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009; 6: 711–5
65. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, Padula M, Morgia V, Postorino C, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006; 98: 933–5
66. Pérez-Riera AR, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuk A. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Segunda parte: descripción del síndrome del QT prolongado, del QT corto y de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39: 69–80
67. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *HERG*. *Circulation* 2004; 109: 30–5
68. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394–7
69. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene. *Circ Res* 2005; 96: 800–7
70. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanquinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442–9
71. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440–7
72. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494–9
73. Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, Wolpert C. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2005; 2: 416–7
74. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426–34
75. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005; 42: 863–70
76. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69–74
77. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da Costa A, Sebillon P, et al. Absence of calsequestrin2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002; 91: e21–6
78. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200
79. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, et al.

---

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10119

Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485–90

80. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khoury A, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822–7

81. Liu N, Colombi B, Raytcheva-Buono EV, Bloise R, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Herz* 2007; 32: 212–7